# DIE LEBERKRANKHEITEN

## DIAGNOSTIK UND THERAPIE FÜR DIE PRAXIS

VON

PROF DR KURT BECKMANN

MIT 74 ZUM TEIL MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN



19 57

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

Alle Rechte insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten
© Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957 Printed in Germany
Satz und Druck der Hoffmannschen Buchdruckerei Felix Krais Stuttgart
Einband Großbuchbinderei C H Schwabe Stuttgart

# Vorwort

Seit vielen Jahren war es der Wunsch meines verehrten Lehrers gewesen einmal uber seine in mehr als 30jahriger klinischer Tatigkeit gesammelten Erfahrungen auf dem Gebiet der Leberkrankheiten zusammenfassend zu berichten Wahrend bei seinem Handbuchabschnitt die personliche Stellungnahme hinter der moglichst vollstandigen Wiedergabe der in der Literatur vorherrschenden Ansichten naturgemaß zurucktreten mußte sollte das geplante Buch unter bewußtem Verzicht auf Vollstandigkeit der Literaturangaben den Niederschlag seiner eigenen langjahrigen Erfahrungen darstellen Dabei war es beabsichtigt die Gesichtspunkte und Fragen besonders herauszuarbeiten die den Praktiker am Krankenbett vor allem beschaftigen wohingegen spezielle Einzelheiten (z B der Laboratoriumstechnik) mehr zurucktreten sollten Das Ziel — die Fertigstellung des Buches — war trotz vieler anderer Arbeiten und Unterbrechung durch Krankheit nahezu erreicht als der unermudlich Tatige in den Sielen — wie er es sich gewunscht hatte — vom Tode ereilt wurde

Als langjahrigem Mitarbeiter schien es mir wohl erlaubt das nahezu fertige Werk im Sinne meines Lehrers vollends abzuschließen

Ich bin dabei Herrn Oberarzt Dr *Pietzonka* Path Institut des Stadt Katharinenhospitals Stuttgart fur seine Unterstutzung zu großem Dank verpflichtet Ganz besonders danke ich Herrn Dr med h c *B Hauff* ohne dessen großzugiges Entgegenkommen das Werk nicht hatte erscheinen konnen

*H Brugel*

# Inhalt

# I. Die allgemeine Diagnostik

Für die Erkennung einer Leberkrankheit durch den Praktiker ist am Krankenbett die Beherrschung der allgemeinen klinischen Diagnostik entscheidend wichtig Sie gründet sich auf die Kenntnis der charakteristischen Symptome des Leberkranken und auf den objektiven Untersuchungsbefund mit der Feststellung von Größe und Beschaffenheit der Leber meist auch der Milz und anderer mit Lebererkrankungen zusammenhängender Organe und Organsysteme nicht zuletzt auch auf die Inspektion des Gesamtkörpers Da ein großer Teil der Lebererkrankungen ohne Ikterus verläuft kann das Vorhandensein eines Ikterus nicht als ausschlaggebendes diagnostisches Merkmal gelten Da weiterhin bei einem großen Teil schon manifester Leberkrankheiten dem Kranken das Bestehen eines solchen Leberleidens nicht bewußt ist muß es Aufgabe jedes Untersuchers sein eine gründliche und gewissenhafte Untersuchung vorzunehmen da vielfach Irrtümer und Fehldiagnosen bei oberflächlicher Untersuchung entstehen und zu falscher Behandlung führen können wenn diese Grundprinzipien nicht eingehalten werden Die vielen Beispiele aus der Praxis bei denen sicher Leberkranke aus einer flüchtigen und oberflächlichen Diagnostik heraus als Magendarmkranke als vegetative Dystonie oder nervöse Dyspepsie oder eine sonstige abliegende Krankheitsform aufgefaßt und einer Behandlung unterzogen wurden die selbstverständlich erfolglos war mahnen in dieser Richtung genug

Es bedarf dabei noch gar keiner speziellen Untersuchungsmethoden Für die Feststellung daß eine Leberkrankheit besteht ist nur die jedem Arzt mögliche klinische Diagnostik in der erwähnten Form wichtig Infolgedessen sollen diese allgemeinen diagnostischen Symptome in unserer Schilderung an erster Stelle stehen Erst in zweiter Linie kommen die Laboratoriumsuntersuchungen und die bioptischen Methoden Sie sollen dem Zwecke dienen die nähere und genauere Analyse der Art der vorliegenden Störung zu fördern Dem Praktiker am Krankenbett sind sie nur beschränkt zugänglich Sie sind hauptsächlich Aufgabe einer stationären klinischen Beobachtung Natürlich kann der praktische Arzt diese oder jene Blutuntersuchung ausführen lassen um seine allgemeine Diagnostik dadurch zu stützen Haupterfordernis ist aber doch immer wieder die genaue Untersuchung mit den allgemeinen diagnostischen Methoden die die eigentliche Kunst des Arztes darstellen und ihm schon in vielen Fällen einen Hinweis oder auch nur einen Verdacht auf ein spezielles Krankheitsgeschehen erlauben Auf diese soll im zweiten Abschnitt dieser Darstellung eingegangen werden

## A. Die subjektiven Symptome

Die subjektiven Beschwerden der leberkranken *Patienten sind vielfach schon so* charakteristisch, daß sie ohne weiteres in vielen Fällen den Verdacht auf das Vorliegen einer Leberkrankheit zulassen. Es muß aber von vornherein betont werden, *daß damit zwar die Tatsache* wahrscheinlich gemacht wird, daß überhaupt eine Störung von seiten der Leber in Betracht kommt, aber nicht, welche spezielle Krankheitsform dabei ins Auge gefaßt werden kann, denn diese Beschwerden sind nur ein Ausdruck dafür, daß die Stoffwechselleistung der Leber mehr oder minder schwer gestört ist. Eine solche Störung kann auf den verschiedensten Ursachen beruhen. Im Grunde sind alle diese subjektiven Symptome die Zeichen *einer hepatotoxischen* Einwirkung auf die Leber selbst, auf die mit ihr in Verbindung stehenden Organsysteme und den gesamten von der Leber beherrschten Stoffwechsel des *Körpers. Sie können auftreten* sowohl bei den akuten als auch bei den chronischen Entzündungsprozessen, soweit sie ein gewisses Ausmaß der Leberschädigung angenommen haben, also sowohl bei der akuten Hepatitis im Prodromalstadium als *auch auf dem Höhepunkt der Erkrankung, bei den chronischen Krankheitsformen,* der chronischen Hepatitis und den Cirrhosen, ja auch bei zirkumskripten Erkrankungen der Leber, wie z. B. beim Leberabszeß oder bei der Metastasenleber, wenn das umgebende Lebergewebe nennenswert durch die Schädigung in Mitleidenschaft gezogen wurde. Natürlich gibt es bestimmte Konstellationen der subjektiven Sym*ptome, die noch weiterhin charakteristische Aussagen gestatten, wie der* posthepatitische Beschwerdenkomplex bei der chronischen und subchronischen Hepatitis. Auf diese wird in dem betreffenden Abschnitt (S. 102) noch besonders eingegangen. Weitere Schwierigkeiten können entstehen bei der Beurteilung der subjektiven Symptome, wenn Überschneidungen mit anderen, wohlcharakterisierten Organerkrankungen vorliegen, z. B. komplizierende Erkrankungen des Magen- und Darmkanals oder der abführenden Gallenwege. Hier muß der objektive Untersuchungsbefund vielfach korrigierend eingreifen. Dasselbe trifft zu, wenn es sich um Metastasen *eines Karzinoms handelt* und die toxischen Einwirkungen der primären Geschwulsterkrankung die durch die Leberbeteiligung hervorgerufenen Beschwerden überdecken.

Für die unkomplizierten und sich nur auf die Leber *beziehenden Beschwerden* des Kranken muß aber daran festgehalten werden, daß sie einen bestimmten Beschwerdekreis umfassen, der in jedem Falle den Gedanken auf das Vorliegen einer Leberstörung aufkommen lassen muß.

Der charakteristische Beschwerdekomplex des Leberkranken gliedert sich in dys*peptische Beschwerden* und in nervöse Allgemeinerscheinungen. Ein ausgesprochenes Druck- und Schmerzgefühl in der Lebergegend, auch ein direktes Schweregefühl mit Beengung in der rechten Oberbauchgegend, ist nur in Fällen vorhanden, in denen schon eine nennenswerte *Lebervergrößerung* besteht. Insofern ist dieses Symptom nicht ausschlaggebend. Es ist also mehr Wert auf die allgemeinen Beschwerden des Leberkranken zu legen. Vielfach ist ein beherrschendes Symptom die Appetitlosigkeit und ein pappiger Geschmack im Munde. Das Prodromalstadium

e ner akuten Hepat t s kann s l n v elen Fallen n der Form e ner sold en voll ge Appet tlos gke t bemerkbar mad en d e zumal bei jungen Leuten m t b s dal n glanzendem Appet t besonders auffallend se n muß Gle chze t g l esteht v elfad e n W der lle gegenul er fetten Spe sen und alkohol schen Getranken E ne Abne gung gegen Rauchen spez ell bei l s dah n starken Raud ern soll nach mand en Autoren (*Le bou t* ) besonders bewe send fur das Bestehen e ner Lebererkrankung se n und vor allem be dem Beg nn e ner ak ten Hepatit s zu beobad ten se n Nad me nen else t gen Erfahrun en kann ch d es n l t bestatigen Man erlel t mmer eder daß s d auch le cht b s m ttelsd er Erkrankte ihre Z arre oder l re Z garette gut munden lassen u d nur unge n auf s e erz d ten Be s l eren Leberkrankl e ten st d e Abne gung gegen N kot n e n Symptom das aud alle ub gen sd weren E krankungen aufzuwe sen l al en Auch be den C rl sen m fortgesd r ttenen Stad um n mmt d e Inappetenz m t ler Sd ere der Erkrankung mmer mehr zu und bere tet ernste tl erapeut sche Sd er gke ten Allerd ngs so elt dal ei n z nehmendem Maße auch das Überhandneh nen der sonst gen dyspep t sd en Symptome e ne l el errschende Rolle D ese allgeme nen dyspept sd en Be sd v den ußern s d n Druckgef l l m Obe l aud Vollegefuhl und Blahungs l esd e den man l mal v enn auch selten n A fstoßen und B echre z S e konnen den V d l t a f das Vo l egen e ner akuten oder d on sd en Castrit s oder Gastro luoden t s er ecken Be deutl cher Gasl lal ung und be m Entstehen e nes Asc tes st e n s a keres D uck und Spann ngsgef l l te ls m ganzen Le l te ls n um sch el enen Gegenden des Baud es un l e ne ed selnde Flatulescenz lurd aus ver standl d Ab r aud oh e d ese sd on ausgesprod enen Veranderungen ler Sp t stad en kann e n solcher noch l d a s unbest mmter gastro ntest naler Besd erde komplex l e akuten oder latent verla fenden chron schen Lebere k ank ngen sd on frul ze t g n E sd e nung treten ja das e ste Ze d en se n laß l e Lel er l ete l gt st Insofern st es fur den Prakt ker w cht g d esen Magen gel uhren l Gel r zu sd enken N d t mmer s n l d ese Besd werden konstant rhanden es ed seln g te m t sd le l ten Tagen ab Vor allem s nd D atfel ler oft ausschlaggel end und lassen l e Besd e den n der e nen oder ande en R l tung exace b eren Dasselbe kann der Fall l e mte ku e enden Infekten se n enn s e a d e nen nod so l armlosen Charakter ze gen

Der *Sd n er* in der Lebe gegen l st ke n d arakter st sd es Ze l en und laßt eher an andersart ge Erkrankungen lenken ja besonders hauf g an e ne Bete l gung der Callen vege Imme l n g l t es seltene Sd n erzz stan le d e a d auf l e Leber sell st zu bez el en s nd Es kann bei akut auftretenden Stauungszustanden der Leber m t e ner rasd zunel menden Verg oßerung les Orga s offenbar infolge ler Kapselspann ng zu l eft gen Schmerzzustanden kommen d e du chaus den E ndruck e nes ak ten Callenste nanfalls mad en nd ha fig genug zu e ner falschen D ag ose Veranlassung gegel en hal n S ld e Sd merzanfalle kommen gelegent l d l e ler beg nnen len ak ten Hepat t s l e rasd auftreten ler kard aler Stau ung nd n n an f en *Fallen* on C rl ose or *S e* konnen a d be akuter *Leber* at opl e l e Lel eral szeß und be m Karz nom a ftrete un l s nd wol l n d esen Fallen n erster L n e a f g er l epat s l e Entz nd gsp o esse zuruckzuful ren Dank de M gl d k t an Hand ler Laparoskop e d e Lel er makroskop sd zu Ges d t zu

bekommen, beobachten wir viel häufiger, als es früher angenommen wurde, peri hepatische Veränderungen an der Leberkapsel mit vielfach ausgedehnten und multiplen Adhäsionssträngen von der Leber zum Peritoneum, die zweifellos eine Reihe von bisher nicht feststellbaren Schmerzzuständen erklären können. *Caroli* geht sogar so weit, zu behaupten, daß die Druck- und Schmerzerscheinungen in der rechten Oberbauchgegend viel häufiger auf die Leber als auf die Gallenwege zu beziehen sind, weil der Punktionsschmerz bei der Leberpunktion nach ihm zumeist genau dem charakteristischen Beschwerdesyndrom des Leberkranken entspreche und eine Gallenerkrankung auszuschließen gestatte. Auf Grund umfassender Beobachtungen bei der Laparoskopie kann der Behauptung *Carolis* in dieser extremen Fassung nicht zugestimmt werden. Richtig ist nur, daß viel häufiger Beschwerden und Schmerzen durch akute und chronische Entzündungsprozesse der Leberkapsel hervorgerufen werden können als durch die Leber selbst. Es muß daher fraglich erscheinen, ob die frühere Anschauung zutreffend ist, daß die Schmerzzustände lediglich durch eine übermäßige und akut einsetzende Dehnung der intakten Leberkapsel hervorgerufen werden oder nicht vielmehr durch Dehnung einer durch eine schon bestehende frischentzündliche Perihepatitis veränderten Kapsel. Da Adhäsionen von der Leber auch *nach dem Netz, dem Magen und benachbarten Darmabschnitten auftreten,* ist es verständlich, daß durch Zerrung auch im übrigen Leib, besonders in der unmittelbaren Umgebung der Leber, Schmerzen ausgelöst werden können, zumal wenn es sich um chronische Zustände handelt.

Besondere Bedeutung kommt den *nervösen Allgemeinerscheinungen* zu. Sie sind *besonders ausgeprägt in Fällen, bei denen sich ein Übergang in die akute Leber*atrophie einstellt, wie es bei allen diffusen und schweren Formen von Lebererkrankung der Fall sein kann. Es kommt dabei im Anfang nur zu leichten Zuständen nervöser Überreizung mit allgemeiner Unruhe, Weinerlichkeit und Schlaflosigkeit. Vielfach überraschend steigern sich diese Erscheinungen zu hochgradigen Erregungszuständen, die Kranken können keinen Augenblick Ruhe halten, und öfters gesellen sich dazu Angstzustände mit Wahnideen, die den Kranken zu unbedachten Handlungen verleiten, so daß durchaus gefährliche Erscheinungen psychischer Art auftreten können. Diese Erregungszustände werden abgelöst durch depressive Stimmungslagen, und im Verlauf von Stunden kann der Kranke, immer ruhiger werdend, ins Koma gleiten. Alle diese maximalen nervösen und psychischen Erscheinungen, die als Zeichen der hepatotoxischen Schädigung, in diesem Falle als Hepatargie, zu werten sind, können in abgeschwächtem Maße und verschieden ausgeprägt auch bei jeder leichten und mittelschweren Lebererkrankung beobachtet werden. Vor allem sind Klagen über leichte Ermüdbarkeit und Nachlassen der Leistungsfähigkeit an der Tagesordnung. Manche Patienten geben an, daß sie leichter erregbar sind als früher. In anderen Fällen wird über leichte depressive Verstimmung geklagt. Die Kranken nehmen alles viel schwerer und klagen über eine auffallende Antriebshemmung. Solche Klagen werden nur allzuhäufig als harmlose Überarbeitung oder mit der Modediagnose einer vegetativen Dystonie abgetan. Wenn jedoch ein Kranker selbst einen solchen Umschwung seiner nervösen und psychischen Verhaltensweise empfindet und seinem Arzt darüber klagt, sollte man hellhörig werden und nach chronischen Erkrankungszuständen der Leber fahn-

den Schon nach Überstehen einer akuten Hepatitis kann noch wochenlang ein Zustand rascher Ermüdbarkeit bestehen, der sich durch den Willen nicht beheben läßt Auch ganz besonders bei chronischen Leberstörungen können leichte nervöse Abweichungen schon ein Zeichen des posthepatitischen Beschwerdesyndroms sein, das auf die richtige Fährte führen kann Natürlich wäre es verfehlt, jede nervöse Störung auf die Leber zu beziehen, was auch mitunter geschieht, erst im Verein mit anderen subjektiven und objektiven Symptomen kann entschieden werden, ob die Leber dabei ausschlaggebend beteiligt ist Immerhin ist es für den Praktiker wichtig die nervösen Symptome zu beachten und sie zum Ausgangspunkt differentialdiagnostischer Erwägungen zu machen Schlaflosigkeit allein gehört nicht zu den Frühsymptomen einer Lebererkrankung

Selbstverständlich muß man sich immer überlegen, ob die geschilderten nervösen und psychischen Störungen nicht auf einer anderen Ursache beruhen können Eine Lebererkrankung bei Basedow wird natürlich viele nervöse Symptome aufweisen, die nicht mit der Leber selbst, sondern mit der Grundkrankheit der Schilddrüse zusammenhängen, vielfach auch eine Überlagerung der speziellen Symptome darstellen Ein Karzinomkranker wird auch über Prostrationserscheinungen klagen, über Nachlassen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, auch wenn die Leber als solche noch nicht beteiligt ist Auch Dyskinesien des Magendarmkanals, speziell im Gebiet des Duodenums oder der Gallenwege mit Schmerzattacken und Spasmen, aber auch allgemeinen nervösen oder dyspeptischen Symptomen vergesellschaftet, können sowohl das Zeichen einer Lebererkrankung sein als auch unabhängig davon auftreten Immer wird es auf die Bewertung solcher subjektiver Beschwerden im Rahmen des Gesamtbefundes ankommen Solche Beispiele könnten in beliebiger Zahl angeführt werden Die wenigen geschilderten Möglichkeiten sollen nur als Hinweis dienen, eine schematische Überwertung einzelner isolierter Symptome ist unzweckmäßig, die Aufmerksamkeit soll stets dem Gesamtbild gelten

Hierher gehören auch die Beschwerden rheumatischer Art sowohl in den Muskeln als auch in den Gelenken, die bei manchen Formen von Lebererkrankungen geklagt werden Vor allem kommen solche Beschwerden im Prodromalstadium der akuten Hepatitis vor Es ist manchmal unmöglich zu entscheiden ob solche Beschwerden auf Grund einer primären rheumatischen Erkrankung mit nachfolgender Hepatitis bestehen oder ob sie ein toxischer bzw allergischer Folgezustand einer schon bestehenden Hepatitis sind Während *Schmengler* der Ansicht ist, daß eine Leberbeteiligung mit chronischer Hepatitis bis zur Cirrhose bei rheumatischen Affektionen häufig ist kommen amerikanische Autoren auf Grund bioptischer Untersuchungen von großem Krankenmaterial zu der gegenteiligen Ansicht Jedenfalls muß man auch solche allgemein rheumatische Beschwerden in den Bereich differentialdiagnostischer Erwägungen ziehen

Der Juckreiz der bei manchen ikterischen Erkrankungen eine beherrschende Rolle spielt kann wohl in der Mehrzahl der Fälle nicht als ausschlaggebendes diagnostisches Zeichen gewertet werden Er kommt jedoch bei der Beurteilung der Ikterusformen in Frage worauf bei den einzelnen Krankheitszuständen näher eingegangen werden wird, wenngleich er auch bei anikterischen Lebererkrankungen vorkommt

## B. Die objektiven Symptome

### 1. Die Untersuchung der Leber

Für die Beurteilung des Verhaltens der Leber ist die Palpation wichtiger als die Perkussion. Auch die *Inspektion* der Lebergegend liefert nur in den allerseltensten Fällen einen entscheidenden Befund, nämlich nur dann, wenn hochgradige Veränderungen vorliegen und eine maximale Vergrößerung des Organs die dem Brustkorb direkt anliegenden Partien der Bauchwand vorwölbt oder isolierte tumorartige Ausbuchtungen, die mit der Atmung beweglich sind, zu sehen sind. Im ganzen wird also die Inspektion nur bei schweren Endzuständen einen beschränkten Hinweis geben, zumal bei so schweren Erkrankungen die Bauchwand durch Gasfüllung der Därme oder Ascites schon an sich so vorgewölbt sein kann, daß die Leber im ganzen überdeckt wird.

In erster Linie ausschlaggebend ist der *Palpationsbefund* der Leber. Für die Technik der Untersuchung ist es wichtig, daß der Kranke möglichst flach liegt und die Bauchdecken entspannt. Es empfiehlt sich, rechts neben dem Kranken sitzend die flach ausgestreckte rechte Hand auf die Bauchdecken zur Prüfung im Epigastrium aufzulegen. Manchmal ist es zweckmäßig, mit der linken Hand vom Rücken aus einen Gegendruck auszuüben, um der palpierenden rechten Hand die Leber entgegenzudrücken. Nicht selten kann es von Nutzen sein, den Patienten in Diagonallage mit erhobenem Arm sowohl auf die linke als auf die rechte Seite zu lagern, um bei entspannten Bauchdecken den rechten wie den linken Leberlappen, vor allem in den seitlichen Abschnitten, besser zu fühlen. Bruskes Eindrücken, gar noch mit gekrümmten Fingern, verstärkt nur die reflektorische Anspannung der Bauchdecken. Man läßt also besser die Hand mit ausgestreckten Fingern flach liegen und übt keinen stärkeren Druck auf die Bauchdecken aus, da durch stärkere Beanspruchung der Druckempfindung in den Fingerspitzen die feine Tastempfindung für den vorbeistreichenden weichen unteren Leberrand verloren gehen kann. Auf diese Weise kann man bei starker Inspiration schon eine nur leicht vergrößerte Leber bei weicher Konsistenz fühlen. Die normale Leber ist nur in den ersten Lebensjahren, später nur ausnahmsweise, und zwar dann, wenn abnorm weiche Bauchdecken vorliegen, zu fühlen. Auch ein negativer Palpationsbefund kann infolgedessen von Wichtigkeit sein, er erhält jedoch nur einen Wert, wenn er bei subtiler Untersuchungstechnik erhoben wird. Ist die Leber vergrößert, so fühlt man bei tiefer Einatmung das Vorbeistreichen einer linear verlaufenden Kante. Bei ausgesprochenem Palpationsbefund kann man auf diese Weise den ganzen Leberrand zur Darstellung bringen, wobei manchmal die ausgezogene Randzunge der Leber über die Finger wegschwappt. Bei der Ausatmung wird man zweckmäßigerweise die Fingerkuppen der flach aufgelegten rechten Hand etwas stärker in den Bauchraum eindrücken. Man bekommt dann auch ein gewisses Gefühl eines Treppenabsatzes, indem der Leberrand die Fingerkuppen hebt, die dann in den Bauchraum tiefer absinken. Der rechte Leberlappen ist meist besser zu fühlen als der linke; am ehesten machen sich Vergrößerungen am rechten Rand des rechten Leberlappens bemerkbar. Liegen besonders günstige Verhältnisse vor,

so kann man d e normale Inc sur der Leber ın der Gegend der Gallenblase fuhlen wahrend d e normale Gallenblase a ch bei starkerer Fullung n d t fuhlbar st Ist also n l eser Gegend e ne Vorwoll ung oder gar Sd merz oder Druckempfindl d ke t festzustellen so muß d es auf e ne Veranderung der Gallenblase bezogen wer den Manchmal f ndet s d jedod e ne n d t empf ndl d e zungenfo m ge Vorw ol l ung des red ten Lel erlappens e n sogenannter *R edel*scher Lappen der bedeu tungslos st Er ıst n cht dr ckempf ndl d und ze gt ke ne N eauuntersch ede gegenuber der ubr gen Lel er

D e Palpat on hat außer der Feststellung ob e ne Lel er vergroßert st oder n d t d e Aufgabe auch ul er l e Kons stenz der Leber und d e Besd affenhe t des Lel erran les Auskunft z gel en Ob ohl d ese Urte le manchmal sehr subjekt v gefarbt s n l laßt s d doch ube schlagsmaß g aussagen ol d e Leber e d ıst oder e n l arte e Kons stenz aufwe st ol e es d tu st Untersd ede der ver sd e lenen Lel e lappen oder aud l re Te le zu erkennen Sd on das Geful l des uber d e F nger sd appenden Lel errandes kann d ese Erkenntn s fordern We ter l n st al er esentl d d e Beu te lung ol ler Lel errand sd arf stumpf oder ab ger ndet st ob er von we cher Besd affenl e t ıst und kaum fuhll ar l le bt un l ol er glatt ıst oder E nke l ungen un l Vorw oll ungen a f e st

B e ner nennens e ten Vergröße d r Leber ıst es au l n Bedeutung e n B l l ul er d e Besd affenhe t der Lel erol e flad e zu ge nnen Ist d e Vergroßer n nur m n mal so l der unter den red ten Brustko bran l l eruntertretende Te l der Ol erfla l e les rechten Lappens n d t ausre d en s ch e n genugendes Urte l zu l lden Anders b m l nken Lel e lappen ler ja ın gr ße er Aus lel nun als ler red te dem Ep gastr um anl egt und dessen Ol erflache besser erre chbar st Au h l e der Abtastung ler vorderen Leberflad e st e ne Unters d ngstedın k m t fla l aufgelegter Han l nter vors d t gem oberflad l d em Gle ten e forlerl d um s d d e Ol erflad e g t ful lbar zu mad en Man w l festzustellen hal en ob d ese Ol erfl d e le Lel er oll g glatt ıst o ler Raul gke ten auf e st ob l ck ge o l r bu kel ge Vorw lbungen l estehen nd a f d ese We se s ch e n H n e s a f sd umpf n le n b ge o ler t m rart ge Prozesse f n let

S aufsd l ß c d ler Palpat onsl efund se n kann so kann er auch versagen enn al nor l cke oder gespannte Bau l decken vo l egen oder al er l e Leber ın l er K s stenz s en g verande t st laß s e d m tas en len F nger n d t ful ll r l D nn tr tt l e *Perk* on ın l r Red t d m ul r gen je e ls nel n ler Palpat o lurd geful rt erden sollte Im Gegensatz zu ler Perk ss on ler Tl ax ga e e z B l s H rzens sp elt l e al s l te o ler t efe Lel e lampf n ke e Rolle e l s e nfolge l r Lage ler Leber m B u l ra ke ne s d e e Aus k nft g ben kann z nal l e be e Begrenz ng ler al soluten Leber lampfung m t l r nt n Lu genre ze zus menfallt W l t g st n r d e Pe k son der relat e o ler berfla l l l en Lebe l m fung m t der Best mm ng des unte en Lel rra l s D e l ststell g n ß m t l e er F nuerperkuss on durd geful rt wer le be n r e ne genoge Kl j fst ke ange an lt wer len soll la s nst ler t mpan t sd e Be klang le bena l l arten n terschutterten Darme den gedampften Kl j fs l ll l r nte en Lel ergre ze l e lagern ka D e relat e Leberdampfun erl ft orm len e e n red ts außen en lang dem R ppenbogen l s zu r Me l o

lavikularlinie, in der Mittellinie etwa in der Mitte zwischen Nabel und Basis des chwertfortsatzes, und steigt von da aus schräg nach aufwärts bis zur Herzspitze 1 der rechten mittleren Axillarlinie reicht die Leberdämpfung etwa bis zur 0 Rippe

Der Perkussionsbefund der Leber kann in weit größerem Maße als der Palpaonsbefund Schwierigkeiten bereiten und in vieler Hinsicht zu Fehlschlüssen Vernlassung geben, weil er nicht nur von dem Verhalten der Leber selbst, sondern uch von den Veränderungen der umgebenden Organe abhängig ist Scheinbare erbreiterung der oberen Lebergrenze ohne wirkliche Vergrößerung der Leber ann auf krankhaften Veränderungen im Brustraum, wie z B Exsudat, Infiltrat oder ungentumoren, beruhen Dabei ist wichtig, zu beachten, ob die Lungengrenzen erschieblich oder unverschieblich sind Eine gute Verschieblichkeit der Grenzen t vorhanden, wenn die Leber bei Zwerchfellhochstand durch Meteorismus, Ascites der Adipositas nur in den Thoraxraum hochgedrängt ist In vielen Fällen wird es ber durch die Perkussion allein nicht zu entscheiden sein, ob ein Höhertreten der beren Lebergrenze z. B durch *einen Leberabszeß oder einen subphrenischen* bszeß verursacht ist oder ob ein Pleuraempyem den perkutorischen Befund hervorıft In solchen Fällen müssen andere Untersuchungsmöglichkeiten herangezogen erden *Viel eindeutiger ist das Tiefertreten der oberen Lebergrenze, das keine* edeutung für die Leber selbst hat, sondern auf Emphysem mit Zwerchfelltiefstand ı beziehen ist Bei stärkeren Graden von Emphysem kann die Leber im ganzen efer treten und sich in einem Herabdrücken der unteren relativen Lebergrenze ıßern, auch bei der Palpation unterhalb des Rippenbogens fühlbar werden Eine olche Lageveränderung der Leber darf dann nicht fälschlich als Leververgrößerung ewertet werden Manche solche scheinbaren Vergrößerungen der Leber können ır bei sinnvoller Wertung der physikalischen Untersuchungsmöglichkeiten richtig kannt werden

Wie bei der Palpation stoßen wir auch bei der Perkussion auf Schwierigkeiten, enn ein stärkerer Meteorismus oder sogar ein Ascites besteht Bei beiden Zu änden wird die Leber nach oben gedrängt und mehr oder weniger gekantet Be eht starke Tympanie oder ein die Nabelhöhe übersteigender Ascites, so kann es ımöglich werden, die untere Lebergrenze festzustellen Oft kann sowohl die Perıssion wie *die Palpation erst zum Ziel führen*, wenn der Ascites abgelassen ist, ıd dann auch meist nur in den ersten Stunden danach, solange sich nicht die ärme mit Gas gefüllt haben, oder bei Meteorismus, wenn durch das Einlegen nes *hohen Darmrohres die Gasfüllung einigermaßen nachgelassen* hat Eine perıtorisch nachweisbare Vergrößerung der Leber kann durch *unterhalb der Leber* elegene Prozesse vorgetäuscht werden Wenn es sich um ausgedehntere Veränderunn handelt, wie einen Hydrops der *Gallenblase, Netztumoren oder ein Hyper-*phrom wird der perkutorische Befund wohl selten Veranlassung zu Irrtümern ben können, jedoch kommen entzündliche oder neoplastische Veränderungen des etzes vor die sich dem Leberrand an seiner unteren Kante anschmiegen und dann ne wirkliche Vergrößerung der Leber vortäuschen können Auch Ausbuchtungen es unteren Leberrandes können perkutorisch zum Ausdruck kommen, allerdings nur,

wenn sie ein nennenswertes Ausmaß aufweisen, feinere Konturveränderungen lassen sich dagegen nur bei der Palpation ermitteln.

Im allgemeinen wird für die Beurteilung der Lebergröße der Abstand des Leberrandes vom Rippenbogen in der Medioklavikularlinie in Querfingern angegeben. Man muß sich darüber klar sein, daß schon die Querfingerdicke verschiedener Untersucher recht verschieden ist, die Größe daher besser in Zentimetern angegeben werden würde, daß aber auch dies nur eine allgemeine oberflächliche Angabe darstellt, die vielfach den entscheidenden Umständen nicht gerecht werden kann. Sie mag hingehen bei allen gleichmäßigen Vergrößerungen des Organs, aber da ungleich häufiger Unregelmäßigkeiten und Ausbuchtungen des unteren Leberrandes, auch Verschiedenheiten in Größe und Gestalt der einzelnen Leberlappen vorkommen, erscheint es besser, diese Angaben durch eine genaue Beschreibung des Verlaufs des Leberrandes von rechts nach links zu ersetzen.

Die Methode der *Auskultation* spielt bei der Leber keine Rolle. Rauhigkeiten der Leberkapsel können sich manchmal durch Auskultation bemerkbar machen, sind aber in jedem solchen Fall bei der Palpation mit der flach aufgelegten Hand besser zu fühlen. Das gleiche gilt für das sog. „Hydatidenschwirren", das an sich schon nur äußerst selten wahrnehmbar ist. Auch abnorme Pulsation ist bei der Palpation besser feststellbar, am besten bei der Laparoskopie zu beobachten.

## 2. Die Untersuchung der Milz

Die normale Milz ist nicht fühlbar, ihr vorderer Rand ist bei der Perkussion, wenn nicht abnorme Gasblähung vorliegt, 4—6 cm vom Rippenbogen entfernt festzustellen. Ist eine vergrößerte Milz vorhanden, so wird sich dies anfänglich nur perkutorisch feststellen lassen. Die vordere Milzgrenze drängt dann mehr oder weniger vor in die Nähe des Rippenbogens. Erst bei einer einigermaßen nennenswerten Milzvergrößerung wird die Milz unter dem linken Rippenbogen durch Palpation nachweisbar. Der Nachweis einer vergrößerten Milz ist bei allen Leberkrankheiten von erheblicher diagnostischer Bedeutung. Bekanntlich wird die Milz am besten in rechter Diagonallage palpiert, sie kann aber nicht selten bei Rückenlage noch besser fühlbar sein, wenn das Abdomen relativ weich und leer ist. Das letztere ist meist dann der Fall, wenn der linke Leberlappen stark vergrößert und dann die Milz mehr nach seitlich und hinten verschoben ist. Gegenüber einem weit nach links reichenden vergrößerten linken Leberlappen läßt sich meist die Milz als gesonderter Körper feststellen, der zwar dieselbe Härte der Konsistenz aufweisen kann, aber meist einen glatten abgestumpften Rand hat und an dem sich vielfach eine deutliche Kerbe entsprechend der Milzinzisur am oberen Rand palpieren läßt. Manchmal allerdings kann die Größe des linken Leberlappens die Fühlbarkeit der Milz so beschränken, daß sich ein sicheres Urteil durch die Palpation allein nicht gewinnen läßt. Die Konsistenz der Milz ist bei Leberkrankheiten selten weich. Selbst bei frischen Fällen von akuter Hepatitis fühlt sich die Milz schon prall und leicht induriert an. Bei längerdauernder Krankheit nimmt die Konsistenz zu.

Auch die Milzuntersuchung kann bei Bestehen eines Ascites oder eines Meteorismus durch Hochdrängung oder Überlagerung so erschwert sein, daß die Feststellung der Milzgröße unmöglich wird.

### 3. Die Rontgenuntersuchung von Leber und Milz

Der Rontgenuntersuchung von Leber- und Milzvergroßerungen kommt nur ein bescheidener Wert zu Die untere Begrenzung der Leber ist vielfach nicht zu erkennen, weil sie in die schattengebenden Massen der Bauchhöhle ubergeht Man kann jedoch mitunter, wenn das Querkolon und die Gegend der rechten Flexur gasgefullt sind, den ganzen Leberrand ubersehen, sich ein Bild von der Große des Organs machen und sogar einzelne großere Ausbuchtungen des Randes gut uberblicken Dasselbe trifft auch fur die Beurteilung der Milzgroße zu, die man meist sogar besser als den Leberrand infolge der haufigen Gasfullung der linken Flexur bei

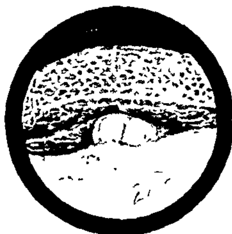


Abb 1 Thorotrast Leber

der Durchleuchtung bestimmen kann Der obere Leberrand ist gut zu erkennen, da er mit der Begrenzung durch das Zwerchfell zusammenfallt Feine Unterschiede der Leberoberflache gehen jedoch in dem Zwerchfellschatten unter Es kann sich also nur darum handeln, massive Veranderungen der Leberkuppe als Vorwolbungen bei Tumoren, Abszessen oder Echinokokkenblasen zur Darstellung zu bringen Selten kann es moglich sein, den oberen Leberrand bei der sogenannten Interposition des Kolons zu ubersehen, wenn sich bei starkem Meteorismus, bei Lebersenkung oder Verziehungen das Querkolon zwischen Leberkuppe und Zwerchfell geschoben hat, ein Zustand, der jedoch bei Lebererkrankungen außerst selten vorzukommen pflegt

Beim *artifiziellen Pneumoperitoneum* ist in der linken Seitenlage die Oberfläche der Leber sichtbar An ihr werden sich Unebenheiten starkerer Art, wie Metastasen, Abszesse oder Echinokokkusblasen die oberflächlich gelegen sind deutlich abheben Zudem werden damit auch einzelne oder multiple Adhasionen sichtbar Im ganzen ist jedoch diese rontgenologische Methode nur in besonders gelagerten Fällen von ausschlaggebendem Wert

Versuche die Leber durch Injektion von strahlenundurchlassigen Substanzen bei der Rontgendarstellung sichtbar zu machen (Hepato Lienographie), haben bis jetzt zu keinem brauchbaren Ergebnis gefuhrt Dringend zu warnen ist vor der Verwen-

dung von thoriumhaltigen Kontrastmitteln wie Thorotrast, wie sie in früheren Jahren vielfach angewandt wurden Es haben sich bei diesen radioaktiven, strahlenden Stoffen schwere Leberveränderungen ergeben die erst nach vielen Jahren schwere irreparable Schädigungen z T Übergang in Tumorwachstum, erzeugten

Ein Beispiel gibt Abb 1 Es handelte sich um folgenden Fall H W, ♂ 34 Jahre 1941 Verwundung am rechten Oberschenkel mit anschließender Aneurysmabildung Zu

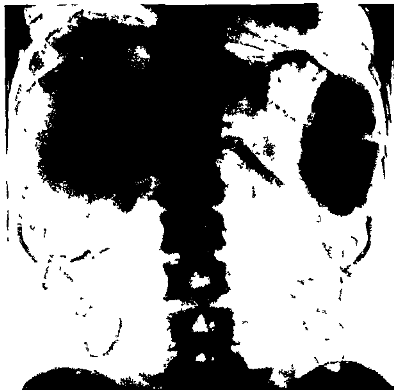


Abb 2 Abdomenleeraufnahme Deutliche Darstellung von Leber und Milz

dessen Darstellung wurden insgesamt 60 ccm Thorotrast in 3 Sitzungen verabfolgt Seitdem in zunehmendem Maße Leistungsschwäche seit 1943 immer wieder Oberbauchkoliken Schon damals wurde eine Schattenbildung in Leber und Milz nachgewiesen Die verschiedensten Versuche Thorotrast zur Ausscheidung zu bringen schlugen fehl 1952 traten Gallenkoliken auf seit 1954 vermehrt Oberbauchkoliken die den Patienten völlig erwerbsunfähig machten *Befund* bei der Aufnahme am 8 März 1954 Mäßige Abwehrspannung im rechten Oberbauch besonders die Gallenblasengegend druckempfindlich Leber am Rippenbogen induriert fühlbar Milz nur perkutorisch vergrößert. Kein Ikterus Bilirubin nicht erhöht Labilitätsproben o B Nur Galaktosebelastung deutlich positiv (0,54%, 2,7 g) Das Röntgenbild gibt eine vollständige diffuse Schattenbildung von Leber und Milz, die die ganzen Umfangskonturen erkennen läßt (Abb 2) Die nähere Beobachtung zeigt eine

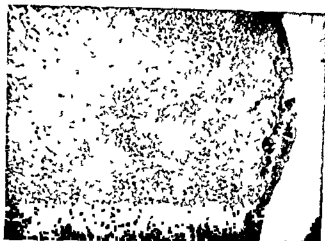


Abb 3 a Dichte Thorotrast Ablagerungen in den Lymphspalten vor allem in der Leber kapsel Vergr 1 24 Farbg H E

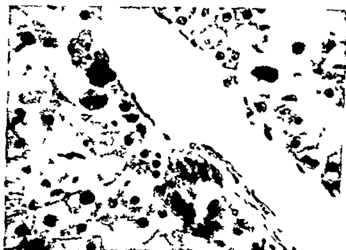


Abb 3 b Thorotrast Ablagerungen in Gefaßwandzellen Vergr 1 350 Farbg H E

inste Kornelung die offenbar den herdformigen Thorotrastablagerungen entspricht Bei er Laparoskopie zeigt sich daß beide Leberlappen nicht nennenswert vergroßert sind eide Lappen zeigen diffuse perihepatitische Auflagerungen wobei die Oberfläche deutlich ach gehockert ist Der Leberrand ist etwas eingekerbt Histologisch findet sich (Abb 3) iffus eine fischrogenahnliche Fremdkorpereinlagerung in graubraunen Klumpchen die auptsachlich in den Gefaßwanden und um die Gefaße herum abgelagert ist vereinzelt uch in den Kupfferschen Sternzellen und ganz vereinzelt in Leberzellen In Spezial raparaten ließ sich die Strahlungswirkung des radioaktiven Thorotrasts im Schnitt fest ellen Die Leberzellen zeigen großtenteils ein helles wabiges zum Teil ein dichtes rotoplasma, die Zellkerne sind ungleich groß die Glissonschen Dreiecke sind nicht ver reitert und enthalten nur ganz vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate (*Dr Piet onka*)

Es handelt sich also in diesem Falle um eine irreparable Schädigung, die noch nicht zu Cirrhose oder Tumorentstehung, sondern nur zu ausgedehnten perihepatitischen Veränderungen geführt hat, vielleicht wegen des noch relativ kurzen Zeitraums seit Einverleibung des Thorotrasts. Da jedoch keinerlei Möglichkeit besteht, die strahlende Materie aus Leber und Milz zu entfernen, muß mit einem dauernden



a b

Abb. 4 a u. b. Ösophagus-Varizen

Reizzustand gerechnet werden. Weil man schon seit langen Jahren die Schädlichkeit des Thorotrasts erkannt hat, wird es nicht mehr angewandt. Da sich aber jetzt erst die Schädigungen bemerkbar machen, ist es wichtig, diese bei Röntgenuntersuchungen festzustellenden Befunde zu erkennen.

Die *Röntgenuntersuchung des Magendarmkanals* kann manchmal indirekte Hinweise auf das Bestehen einer Lebererkrankung ergeben. Bei starken Leberνergrößerungen findet sich eine deutliche Linkslage des verdrängten Magenschattens. Direkte durch Unebenheiten des Leberrandes hervorgerufene Aussparungen sind jedoch meist nicht festzustellen. Dagegen ist der Nachweis von Ösophagusvarizen für die Diagnose einer Cirrhose wichtig, sobald sich Portalkreislaufstörungen bemerkbar machen. Sie finden sich als wulst- oder knollenförmige Aussparungen im Ösophagusschatten (Abb. 4). Sowohl bei akuten wie bei chronischen Leberkrankheiten, speziell Hepatitiden, wird der Röntgenuntersuchung des Duodenums er-



Abb 3 a Dichte Thorotrast Ablagerungen in den Lymphspalten vor allem in der Leber kapsel Vergr 1 24 Farbg H E

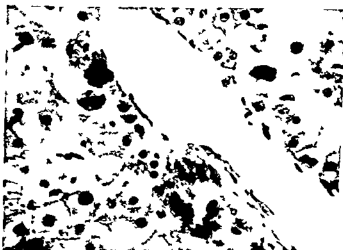


Abb 3 b Thorotrast Ablagerungen in Gefäßwandzellen Vergr 1 350 Farbg H E

feinste Körnelung die offenbar den herdförmigen Thorotrastablagerungen entspricht Bei der Laparoskopie zeigt sich daß beide Leberlappen nicht nennenswert vergrößert sind Beide Lappen zeigen diffuse perihepatitische Auflagerungen wobei die Oberfläche deutlich flach gehöckert ist Der Leberrand ist etwas eingekerbt Histologisch findet sich (Abb 3) diffus eine fischrogenähnliche Fremdkörpereinlagerung in graubraunen Klümpchen die hauptsächlich in den Gefäßwänden und um die Gefäße herum abgelagert ist vereinzelt auch in den Kupfferschen Sternzellen und ganz vereinzelt in Leberzellen In Spezialpräparaten ließ sich die Strahlungswirkung des radioaktiven Thorotrasts im Schnitt feststellen Die Leberzellen zeigen großtenteils ein helles wabiges zum Teil ein dichtes Protoplasma die Zellkerne sind ungleich groß die Glissonschen Dreiecke sind nicht verbreitert und enthalten nur ganz vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate (*Dr Pietkonka*)

in blinder Punktion bei der von unangenehmen Komplikationen berichtet wird läßt sich die Untersuchung bei der Laparoskopie unter Sicht des Auges gefahrlos ausführen Da die Methode nur der Klinik vorbehalten bleibt, soll auf Beschreibung von Einzelheiten verzichtet werden Wie die Abb 5a und b zeigen ist es auf diese Weise möglich eine genaue Analyse des Verlaufs der Pfortaderäste zu gewinnen und wichtige Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der intra oder extrahepatischen Verlaufsformen der großen und kleinen Gefäße des Pfortaderkreislaufs zu bekommen (*Léger* u Mitarb *Solgin* u Mitarb *Grozdanovic* und *Hauptmann* u a)



Abb 5b Portohepatogra [illegible]
Bahnen zum Milzhilus [illegible]
Stelle an der sie d e [illegible]

Von Wichtigkeit ist in manchen Fällen das Verhalten der *Gallenblase* und der *großen Gallengänge* Schon d e röntgenologische Untersuchung des Duodenums mit entsprechenden Verziehungen oder Abweichungen des Verlaufs kann die Aufmerksamkeit auf chronische Veränderungen an den Gallenwegen lenken Einen sicheren diagnostischen Hinweis erlangen wir aber erst durch die Darstellung mit Kontrastmitteln oder die direkte Cholangiographie Diese sind in dem Abschnitt über den extrahepatischen Verschlußikterus besprochen

## 4 Die Untersuchung des Abdomens

Für den aufmerksamen Untersucher ist es wesentlich sich nicht nur auf die Untersuchung von Leber und Milz zu beschränken sondern auch der übrigen Beschaffenheit des Abdomens und seiner Organe sorgfältige Beachtung zu schenken

hohter Wert zugemessen. Man findet dabei Tonusänderungen im Duodenalverlauf in Form von Stasen oder Retroperistaltik im Verein mit Spasmen an der Pars descendens oder auch Irritation der Schleimhaut (*Axenfeld* und *Brass, Patel, Goedtler*).

Wie *Gfrörer* an einem großen Untersuchungsmaterial meiner Klinik feststellte, handelt es sich nur um ein indirektes, vegetatives Symptom, das diagnostisch nicht



Abb. 5 a. Portohepatographie. Kurz nach dem Austritt der Milzvene aus dem Milzhilus zweigt ein breites Kollateralgefäß ab, das sich weiter kranial in ein großes Venen-Konvolut aufteilt.

beweisend ist, da es sich auch bei den verschiedensten andersartigen Krankheitszuständen der Bauchorgane findet.

Ein wesentliches Interesse, vor allem in differentialdiagnostischer Hinsicht, gewinnt bei Störungen des Portalkreislaufes die direkte Sichtbarmachung der Vena portae und ihrer Äste mit den modernen Methoden der Gefäßdarstellung. Die direkte Füllung der Vena portae mit einem schattengebenden Mittel war bislang nur bei Eröffnung der Bauchhöhle anläßlich chirurgischen Eingreifens möglich. Neuerdings wurde jedoch die *Portohepatographie* von *Abeatici* und *Campi* entwickelt, bei der durch Punktion der Milz sich die Füllung bewerkstelligen läßt. Besser als

in blinder Punktion, bei der von unangenehmen Komplikationen berichtet wird läßt sich die Untersuchung bei der Laparoskopie unter Sicht des Auges gefahrlos ausführen Da die Methode nur der Klinik vorbehalten bleibt soll auf Beschreibung von Einzelheiten verzichtet werden Wie die Abb 5 a und b zeigen ist es auf diese Weise möglich eine genaue Analyse des Verlaufs der Pfortaderäste zu gewinnen und wichtige Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der intra oder extrahepatischen Verlaufsformen der großen und kleinen Gefäße des Pfortaderkreislaufs zu bekommen (*Léger* u Mitarb *Sotgiu* u Mitarb *Grozdanovic* und *Hauptmann* u a)

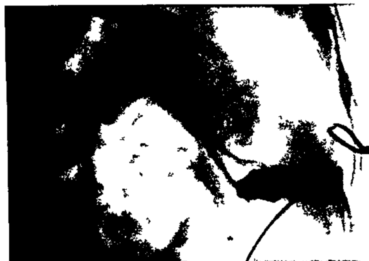


Abb 5 b Portohepatographie Das Kontrastmittel fließt innerhalb der Milz auf zwei getrennten Bahnen zum Milzhilus Die Milzvene ist sehr breit und stark bogenförmig gekrümmt An der Stelle an der sie die Wirbelsäule erreicht zieht ein breites stark gewunden verlaufendes Kollateralgefäß nach kranial

Von Wichtigkeit ist in manchen Fällen das Verhalten der *Gallenblase* und der *großen Gallengänge* Schon die röntgenologische Untersuchung des Duodenums mit entsprechenden Verziehungen oder Abweichungen des Verlaufs kann die Aufmerksamkeit auf chronische Veränderungen an den Gallenwegen lenken Einen sicheren diagnostischen Hinweis erlangen wir aber erst durch die Darstellung mit Kontrastmitteln oder die direkte Cholangiographie Diese sind in dem Abschnitt über den extrahepatischen Verschlußikterus besprochen

### 4 Die Untersuchung des Abdomens

Für den aufmerksamen Untersucher ist es wesentlich sich nicht nur auf die Untersuchung von Leber und Milz zu beschränken sondern auch der übrigen Beschaffenheit des Abdomens und seiner Organe sorgfältige Beachtung zu schenken

Wie oben schon ausgeführt wurde, sprechen ja viele der subjektiven Symptome für die Mitbeteiligung anderer Abdominalorgane. Schon die Klagen über Magenbeschwerden, über Obstipation im Wechsel mit Durchfällen sprechen dafür, daß in ausgedehntem Maße der Magendarmkanal beteiligt ist. Objektiv läßt sich in vielen *Fällen ein spastisch kontrahiertes Kolon*, eine Druckempfindlichkeit der Magen- oder Duodenalgegend feststellen, besonders beachtenswert ist aber das Auftreten eines leichten Meteorismus als Zeichen einer beginnenden Lebererkrankung oder eines chronisch gewordenen Leberleidens, wenn er sich in konstanter Form äußert. Meist findet sich erst eine Auftreibung in den oberen Bauchpartien mit einer *Tympanie bei der Perkussion im Epigastrium, besonders unter dem linken* Rippenbogen und den darüberliegenden Bezirken, wie sie speziell bei einer vermehrten Gasfüllung im Querkolon und in der Gegend der linken Flexur vorhanden ist. Mit der Zunahme des Meteorismus kommt es jedoch zu einer gleichmäßigen Vorwölbung der Bauchdecken mit Verstrichensein des Nabels und einem sogenannten Trommelbauch. Meist ist der Meteorismus der Vorbote eines Ascites. „Erst der Wind und dann der Regen", heißt eine französische Regel. Geringe Mengen von Ascites können der Untersuchung entgehen, jedoch fällt schon in Anfangsstadien *eine gewisse Ausweitung der Flanken des Leibes auf*. Besser lassen sich schon geringe Mengen von Ascites im Stehen mit der Perkussion nachweisen, wobei die Veränderung der Dämpfungslinie vom Stehen zum Liegen besonders deutlich bemerkbar wird. Nimmt der Ascites zu, so ist bald sein Nachweis durch die horizontale Begrenzung der Dämpfung bei Lagewechsel und die Fluktuation bei Beklopfen mit der Hand nicht schwer. Ascites allein wie auch im Verein mit Meteorismus ist an sich noch kein Beweis für das Bestehen einer Lebererkrankung, zumal, wie schon oben erwähnt, bei erheblicher Füllung des Abdomens mit Flüssigkeit weder *Leber noch Milz sicher beurteilt werden können. Der Ascites kann bekanntlich* auch bei peritonealen entzündlichen oder karzinomatösen Prozessen, z. B. Genitaltumoren bei Frauen, auftreten oder auf kardialer Stauung beruhen. Nach Ablassen des Ascites durch Punktion wird in dieser Richtung die gründliche Palpation des Abdomens und die Untersuchung der Ascitesflüssigkeit weiterhelfen. Allerdings muß *diese Palpation in direktem* Anschluß an die Punktion erfolgen, weil verhältnismäßig schnell der durch Ablassen des Ascites im Bauch gewonnene Raum wieder durch geblähte Darmschlingen ausgefüllt wird und die weitere Palpation erschwert.

Weiterhin ist von besonderer *Wichtigkeit die genaue Beobachtung des Verlaufs* der Gefäße in der Bauchhaut, die schon auf beginnende Störungen des Pfortader*kreislaufes Hinweise geben kann. Im ausgebildeten Stadium* einer Lebercirrhose ist eine mächtige Erweiterung zahlreicher oberflächlicher Bauchvenen zu erkennen, die zu dem als Caput medusae bezeichneten typischen Bild (Abb. 6) führen. Man *sieht auch Erweiterung der oberflächlichen Venen* am Übergang vom Bauch zur Brust wie auch zu den unteren Extremitäten hin. Durch Druck mit dem Finger kann man sich über die Stromrichtung orientieren und feststellen, daß der Abfluß des Blutes von der Leber weg *erfolgt. Dies ist deshalb erforderlich*, weil es auch bei anderen raum- und abflußbeengenden Krankheitszuständen in der Bauchhöhle zu ähnlich aussehenden Venenerweiterungen kommt. Dieses eben geschilderte Bild ist nun im Beginn einer sich anbahnenden *Portalkreislaufstörung nur angedeutet*.

vorhanden. Auch kann es sich nicht nur bei Cirrhosen finden, sondern auch bei akuten Hepatitiden, die mit schweren dystrophischen Prozessen einhergehen. Dabei findet man nur bei genauer Betrachtung, eventuell nur mit Infrarotbesichtigung (Abb. 7), schon eine vermehrte venöse Gefäßzeichnung. Wie die Erfahrung bei Laparoskopien erweist, ist in solchen Fällen sogar nur an den parietalen Peritonealabschnitten die Vermehrung der Gefäße zu erkennen. Bessert sich der Leberzustand, so können solche minimalen beginnenden Gefäßerweiterungen wieder zurückgehen.





Abb. 7. Ein Patient, bei dem nur die Infrarotaufnahme zeigt, daß bereits ein ausgedehnter Kollateralkreislauf besteht

Abb. 6. Caput medusae

schreitet die Erkrankung jedoch unaufhaltsam weiter, so bilden sich im Lauf der Zeit immer mehr solche erst nur haarnadelgroße Venen zu mächtigen, die Hautoberfläche in dicken Strängen überragenden Venenkonvoluten aus.

## 5. Die Haut

*Ikterus* der Haut ist kein obligates Symptom bei Leberkrankheiten, denn es gibt bekanntlich viele, die anikterisch verlaufen. Die Gelbfärbung bei beginnendem Ikterus zeigt sich zuerst an den Skleren, bei weiterer Zunahme an der Haut des Bauches, der Brust und des Gesichtes deutlicher als an den Extremitäten. Bei starken Graden von Ikterus kann vor allem bei vollblutigen jugendlichen Menschen mit hepatitischem Ikterus die Hautfarbe rötlich-dunkelgelb werden. Man spricht von einem *Rubinikterus*. Bei längerdauernder mechanischer Gallenstauung spielt die ikterische Hautverfärbung leicht ins Grüngelbliche hinüber, offenbar infolge Verdoglobinbildung. Man bezeichnet dies als *Verdinikterus*. Auch bei hämolytischem

Ikterus kann in starken Graden ein solcher Verdinikterus auftreten, zumal nach *hämolytischen Krisen*. Meist ist aber die Hautfarbe mehr strohgelb, also deutlich unterschieden von dem Rubinikterus eines *parenchymatosen Ikterus*. *Die Beachtung dieser* Farbnuancen der Hauttönung kann in manchen Fällen entscheidende diagnostische Hinweise geben. Beim Abklingen eines Ikterus sieht man auch wieder, daß die Reste der ikterischen Farbtöne sich am längsten in der Bauchhaut und im Augenweiß halten. Nach *Eppinger* verschwindet der Ikterus *bei einem mechanischen* Ikterus schneller aus der Haut als bei einem hepatischen Ikterus.

Die Gelbfärbung *der Haut ist nicht immer identisch mit* einem *Ikterus*. So kann z. B. nach Zufuhr einer Reihe von gelben Farbstoffen, die therapeutisch verwandt werden, wie Atebrin, Trypaflavin oder Neotropin, oder nach anderen, wie Fluorescein oder Pikrinsäure, die gelegentlich zur Vortäuschung eines Ikterus eingenommen *wurden, eine Gelbfärbung* der Haut auftreten, die *allerdings dem Erfahrenen* meist durch eine andersartige *Farbtönung, oft auch durch das* Nichtbefallensein der Konjunktiven, kenntlich ist. *Auch die* bei manchen Menschen, speziell auch bei Diabetikern, als Xanthosis diabetica auftretende Gelbfärbung des Fettgewebes an Hand- und Fußtellern wie auch im Gesicht nach reichlicher Gemüsezufuhr infolge Carotineinlagerung unterscheidet sich *ebenso wie die gelegentlich vor*kommende Xanthoproteinfärbung der Haut nach Salpetersäurewirkung durch das fleckweise Auftreten von dem *echten Ikterus*, der *zu diffuser Gelbfärbung führt*. Bestehen Zweifel, ob es sich um einen *echten Ikterus* handelt, so wird der Beweis durch die Erhöhung des *Bilirubinspiegels* im *Blute* leicht zu erbringen sein.



*Abb. 6. „Sternchen"-Figuren im Bereich der Schulter* eines Pat. mit Lebercirrhose

Die Betrachtung der Haut gibt auch bei Fehlen eines Ikterus häufig wichtige Hinweise auf das Bestehen einer Lebererkrankung. Das Hautkolorit bei *chronischen* Lebererkrankungen kann, zumal wenn Anämien bestehen, blaß oder schmutziggrau, manchmal mit einem Stich ins Gelbliche sein, auch wenn kein *manifester Ikterus* besteht. Besonders ausgeprägt ist die schmutziggraue *Gesichtsfarbe* bei *Pigment*cirrhosen, sie kommt aber auch bei andersartigen chronischen Zuständen vor. Ein *Leberkarzinom* oder eine Metastasenleber kann sich dem Kundigen schon durch die *blasse, welke Hautbeschaffenheit anzeigen*. *Andererseits kommt es auch zu auf*fallenden *Kapillarerweiterungen*, z. B. des Gesichtes sowohl bei akuten Zuständen wie bei manchen Cirrhosen, nicht nur unter dem Einfluß des Alkohols. *Kalk* macht

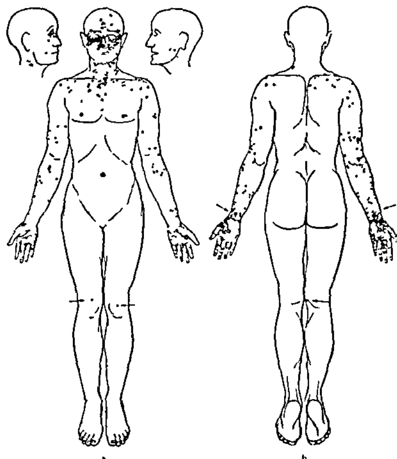



Abb 9 a u b Verteilung der „Sterndchen" Figuren auf die verschiedenen Körperregionen [nach *G A Martini* Z klin Med 153 (1955) S 492]

auf gelegentliche exanthemartige Rotungen bei dystrophischen Prozessen aufmerksam die er beobachtet hat

Ein besonderes Interesse verdienen die *Sterndchenfiguren* oder Spinnennaevi (spider naevi) denen schon *Eppinger* erhohte Aufmerksamkeit widmete Es handelt sich um kleinste Kapillarerweiterungen die spinnenartige Fortsatze nach der Umgebung aussenden (Abb 8) die manchmal nur mit der *Lupe in ihrer Ausdehnung* und Form zu erkennen sind manchmal aber auch Pfenniggroße annehmen konnen Sie finden sich vornehmlich an Brust Gesicht Hals und Rucken weniger an den Armen und nur ganz vereinzelt am Bauch und an den unteren Extremitaten Ihre Verteilung geht aus der Abb 9 hervor Solche Sterndchenfiguren konnen manchmal uber Nacht *aufschießen und nach einiger Zeit* wieder verschwinden Auf welchen

Ursachen das Aufschießen dieser Kapillarerscheinungen beruht, ist noch ganz un klar Sie finden sich am haufigsten bei Cirrhosen, kommen aber auch im Verlauf von chronischen Hepatitiden nicht selten vor und konnen mit gewissen Einschrän kungen prognostische Bedeutung erlangen Dabei ist jedoch zu *betonen, daß diese* Sternchenfiguren keineswegs pathognomonisch fur eine Lebererkrankung sind Sie kommen auch bei normaler Schwangerschaft, bei Karzinomen, die nicht die Leber betreffen, ja selbst bei ganz Gesunden, wenn auch da nur in vereinzelten Exempla *ren*, vor *Man wird sie also immer nur im Verein mit der ubrigen Leberdiagnostik* verwerten konnen

Ebensowenig ist eine andere Kapillarveranderung, das *Palmarerythem*, spezifisch fur Lebererkrankungen Es handelt sich um eine fleckige Rotung der Gegend des Daumen- und Kleinfingerballens sowie der Fingerspitzen, meist vorwiegend der Handinnenflache, seltener der Fußsohlen Man findet das Palmarerythem hauptsächlich bei Lebercirrhosen im fortgeschrittenen Stadium, nicht so haufig bei chronischer Hepatitis Auch dabei muß jedoch daran erinnert werden, daß ein Palmar erythem auch bei andersartigen nicht die Leber betreffenden Krankheiten angetroffen werden kann (*Waldenstrom*), also kein spezifisches Leberzeichen darstellt

Bei manchen langdauernden biliaren Cirrhosen kommt es zum Auftreten von Xanthomen in Gesicht und Extremitaten, *besonders charakteristisch bei der zu den* Lipoidosen zu rechnenden primaren xanthomatosen biliaren oder pericholangitischen Cirrhose (*Thannhauser*)

## 6. Die Atemluft

Wer mit einem guten Geruchsvermogen ausgestattet ist, wird es sich zur Ge wohnheit machen, die Atemluft eines Leberkranken auf das Vorhandensein eines *hepatischen Foetors* zu kontrollieren Es handelt sich um einen eigentumlichen suß lichen Geruch nach Leber, der nicht naher differenzierbar ist, aber bestimmte dia gnostische Schlüsse zulaßt Er scheint mit dem Vorhandensein von zerfallendem Lebergewebe, also dystrophischen oder atrophischen Prozessen in der Leber, zusam menzuhangen Jedenfalls ist der Foetor hepaticus immer ein ernstes Zeichen fur die drohende Gefahr des Übergangs in die akute Leberatrophie Sein Nachweis ist allerdings an die subjektive und individuell verschiedene Feinheit des Geruchs vermogens des Untersuchers gebunden Starkere Grade sind sicher fur jeden Unter sucher zu erkennen, feinere Unterschiede lassen sich bei entsprechender Kenntnis und Übung bestimmen Als Fehlerquelle kann nur der Methioningeruch in der Atemluft bei Kranken, die mit Methionin behandelt werden, in Frage kommen, wenngleich Untersucher mit besonders feiner Nase auch hiebei Unterschiede fest stellen konnen

*Butt* hat neuerdings feststellen konnen, daß an Hand von jahrelanger Beob achtung nicht nur beim hepatischen Ikterus, sondern auch beim mechanischen Ikterus ein Foetor hepaticus, manchmal in Intervallen und über Monate hinweg auftreten kann, *allerdings beim letzteren seltener*, was durchaus nicht verwunderlich ist weil bei langdauernder Stauung bekanntlich das Leberparenchym sekundar geschadigt wird und ebenso dystrophische Prozesse vorkommen konnen Ob die Ansicht von *Butt* zutrifft, daß es sich bei dem Geruchsstoff des Foetor hepaticus

um einen normalerweise im Stoffwechsel vorkommenden Stoff handelt der nur bei Leberschadigung nicht weiter abgebaut sondern in der Atemluft und dem Urin ausgeschieden wird also ein direktes Schadigungszeichen der Leberfunktion dar stellt kann nicht entschieden werden zumal die Versuche *Butts* den Stoff zu isolieren und chemisch zu bestimmen fehlgeschlagen sind

### 7 Laboratoriumsuntersuchungen

Die klinische Diagnose einer Leberkrankheit basiert im wesentlichen auf den bisher geschilderten arztlichen diagnostischen Untersuchungsmethoden allgemeiner Art die jedem Praktiker zuganglich sind Diese Moglichkeiten mussen erst er schopft sein ehe zur Sicherung der vermutlichen Diagnose oder differential diagnostischer Überlegungen das Laboratorium zu Hilfe gerufen wird Wohl kann die Untersuchung von Stuhl Urin und Blut wesentliche Hinweise geben, auch konnen die verschiedenen speziellen Blutproben und Funktionsprufungen in man cher Hinsicht feinere Unterscheidungsmoglichkeiten bringen im Prinzip muß aber in den meisten Fallen schon durch die allgemeinen Untersuchungsmethoden wenn nicht die fertige Diagnose so doch der Verdacht auf eine bestimmte Differential diagnose wenigstens in allgemeiner Richtung gegeben sein Jedenfalls ist die Über wertung der Laboratoriumsuntersuchungen durchaus unberechtigt Naturlich gibt es auch Falle die weder mit den allgemeinen Untersuchungsmethoden noch mit den Laboratoriumsuntersuchungen eindeutig geklart werden konnen und bei denen erst durch die bioptischen Untersuchungsmethoden die Diagnose eindeutig wird Dies soll aber nicht heißen daß den Laboratoriumsuntersuchungen ihr Wert abge sprochen werden soll Im Gegenteil nur sollen sie an den bescheidenen Platz im Rahmen der gesamten Untersuchungsmethoden verwiesen werden der ihnen zu kommt

Unter diesem Gesichtspunkt sollen diejenigen Laboratoriumsuntersuchungen die hauptsachlich fur den Praktiker wichtig sind in ihrer Bewertung geschildert werden wobei auf Methodisches mit Absicht verzichtet wird da dies in einschlagigen Werken nachgelesen werden kann

#### a) Die Untersuchung des Urins

Bei den engen Beziehungen der Leber zum Wasser und Mineralhaushalt ist die Beachtung der *Diurese* wichtig Im Beginn einer akuten Hepatitis kommt es gleich zeitig mit der Leberschwellung mit und ohne Ikterus zu einer Wasserretention des Korpers und verringerter Diurese Dies dauert so lange an bis sich ein Umschwung zur Besserung einstellt und damit die Diurese ansteigt und einer zeitweisen Harn flut Platz macht Diese Erscheinung kann sogar ein sicheres prognostisches Anzeichen sein Besteht ein Ikterus so setzt die gesteigerte Diurese mit dem Abfall des Bilirubingehaltes im Blut ein Bei Cirrhosen ist nicht nur bei bestehendem Ikterus die Diurese einer Beachtung wert in erhohtem Maße naturlich bei Ascites oder Ödemen

Die *Urinfarbe* ist nicht nur vom Bilirubingehalt abhangig sondern kann auch bei Bilirubinfreiheit von dem Gehalt an Urobilin Sterkobilin oder Urochromen be

stimmt werden. Beim hämolytischen Ikterus kann während einer Blutkrise der Urin dunkel gefärbt sein, ohne daß Bilirubin in den Urin übertritt.

*Auftreten von Bilirubin im Urin* äußert sich in einer zunehmenden Braunfärbung. Beim Schütteln färbt sich der Schaum gelb. Bei ausgesprochenem Ikterus ist die Färbung des Urins so dunkel, daß sie selbst den Patienten auffällt und eine spezielle Bilirubinprobe im Urin hinfällig wird. Anders, wenn es sich nur um Spuren von Bilirubin handelt, die nachgewiesen werden sollen. Bei anikterisch verlaufenden *Fällen, beim Beginn eines Ikterus oder beim Abklingen eines solchen* kann der Bilirubinnachweis im Urin von Bedeutung werden, zumal wenn makroskopisch keine genügende Klärung zu erreichen ist. Für die Diagnose eines hämo*lytischen Ikterus kann es wesentlich sein, festzustellen, daß kein* Bilirubin im Urin abgeschieden wird, auch im Prodromalstadium einer Hepatitis kann schon vor dem Auftreten der ikterischen Hautfarbe eine beginnende Bilirubinausscheidung im Urin von Bedeutung sein.

Aus all diesen Gründen ist es weniger wichtig, grobe Methoden, wie z. B. die *Gmelin*sche Probe, anzuwenden, die doch nur eine Bestätigung des schon makroskopisch bei der Besichtigung des Urins Bekannten gibt, sondern feinere Proben die geeignet sind, schon minimale Spuren von Bilirubin erkennen zu lassen. In dieser Richtung ist für den Praktiker in der Sprechstunde eher die *Rosin*sche Probe mit Überschichtung des Urins mit verdünnter Jodtinktur zu empfehlen, bei der sich *an der Grenzschicht ein mehr oder weniger deutlicher grüner Ring, gegen eine* weiße Unterlage betrachtet, abzeichnet. Einen besonders feinen Nachweis gestattet die Methode nach *Harrison* mit Papierstreifen, die, mit Bariumchlorid getränkt, in den Urin getaucht werden und beim Betupfen mit *Fouchet*-Reagens (25proz. Trichloressigsäure mit 0,9% Eisenchlorid) schon bei kleinsten Bilirubinmengen eine typische Grünfärbung ergeben. Die Methode wurde sogar zur halbquantitativen Schätzung des Bilirubingehalts im Urin angegeben (*Hawkinson, Watson* und *Turner*), ist aber in dieser Form für den Praktiker weniger wichtig.

*Die von Franke angegebene Methylenblauprobe zum Bilirubinnachweis aus dem* Urin ist in neuerer Zeit wieder von vielen Seiten empfohlen worden. Sowohl amerikanische Autoren wie auch *Kalk* und *Wildhirt* halten die Methylenprobe mit 2 Tropfen einer 1/4proz. Lösung auf 5 ccm Harn für ein sehr feines und empfindliches Reagens. Nach den Beobachtungen meiner Klinik an Tausenden von Urinproben kann ich diese Ansicht nicht teilen. Wie *W. Müller* und *Zoller* feststellten, kommen viele Fehlbeurteilungen sowohl im Beginn wie Abklingen eines Ikterus vor, da es sich nicht um eine chemische Reaktion handelt, sondern Mischungen mit den verschiedensten *andersartigen Urinfarbstoffen* eine Rolle spielen. Man bestimmt also mit der Methylenblauprobe nicht speziell den Bilirubingehalt.

Wichtiger als der Nachweis von Bilirubin ist meist für den Praktiker der der *Urobilinkörper*. Diese setzen sich zusammen aus dem Urobilinogen, dem Urobilin sowie dem Stercobilinogen und dem Stercobilin. *Baumgärtel* hat die Theorie entwickelt, daß bei dem Abbau des Bilirubins in die Urobilinkörper mit der in den Darm übertretenden Galle die Umwandlung in Stercobilinogen und Stercobilin enteral bakteriell durch ein Dehydrasesystem unter Mitwirkung der Colibazillen geschieht. *Andererseits entsteht* Urobilinogen durch Reduktion in den Leberzellen

nfolge der Einwirkung eines ähnlichen Dehydrasesystems bei Gegenwart von Cystin Diese Theorie ist mit gewichtigen Argumenten von mehreren Autoren (*Watson*) nicht unwidersprochen geblieben Unter anderem wurde darauf hin gewiesen daß unter Aureomycin das bekanntlich die Darmflora abtötet Urobilinogen im Urin verschwindet was nicht mit der Theorie *Baumgartels* überein stimmt Trotz dieser Widersprüche lassen sich aber klinisch die theoretischen Anschauungen von *Baumgartel* in mancher Hinsicht mit Nutzen verwerten Die bilirubinreiche pleiochrome Galle bei Blutzerfall wie bei hämolytischem Ikterus hämolytischen Anämien kardialer Stauung und starken Blutextravasaten führt zu einer vermehrten Bildung von Stercobilinogen im Darm Eine pathologische Stercobilinogenurie kommt auch dann zustande wenn das beim mechanischen wie parenchymatösen Ikterus aus dem Gewebe wieder abziehende Bilirubin in vermehrter Menge in den Darm übertritt Bei Gallenstauung sowohl bei mechanischer Behinderung des Gallenabflusses wie beim parenchymatösen Ikterus kommt das bilirubinreduzierende Ferment in der Leber zur Wirkung das einen Teil des gestauten Bilirubins über Mesobilirubin zu Urobilinogen reduziert Die Tatsache daß bei sehr starkem Ikterus mit hohem Bilirubinanstieg z B im Höhepunkt des ikterischen Stadiums einer Hepatitis trotzdem Urobilinogen aus dem Harn verschwindet erklärt *Baumgartel* durch eine Blockierung des bilirubinreduzierenden Ferments Nach den klinischen Untersuchungen von *Stich* kommt es zu quantitativ erhöhter Stercobilinurie bei perniciöser Anämie zu vorwiegender Stercobilinurie beim hämolytischen Ikterus bei Malaria und beim Abklingen des hepatozellulären Ikterus Reine Urobilinurie kann sich beim totalen Verschlußikterus vorfinden dabei verschwinden Stercobilinogen und Stercobilin vollständig aus Harn und Stuhl Vorwiegende Urobilinurien finden sich bei Leberschäden aller Art besonders im Anfang Eine Stercobilinvermehrung setzt später ein Bis auf die erwähnten reinen Urobilinurien und Stercobilinurien handelt es sich meist um das gemeinsame Vorkommen der Urobilinkörper

Diese diagnostisch wichtige Unterscheidungsmöglichkeit in überwiegende oder reine Stercobilin bzw Urobilinausscheidung bringt jedoch dem Praktiker die Schwierigkeit daß die *Ehrlich*sche Aldehydreaktion mit der Rotfärbung des Urins wie die *Schlesinger*sche Zinkacetatprobe mit Auftreten einer gelbgrünen Fluoreszenz sowohl bei Vorhandensein von Urobilin und Stercobilin als auch von Urobilinogen und Stercobilinogen positiv ausfallen also keine Unterscheidung erlauben Qualitative Proben zur Unterscheidung der verschiedenen Urobilinkörper setzen eine spezielle Laboratoriumstechnik voraus Am ehesten ist dazu geeignet die Mesobilivinreaktion nach *Baumgartel* bei der diese Stoffe auch in einer Mischung bestimmt werden können Quantitative Methoden die die Mengen an Stercobilin und Urobilin angeben könnten liegen nicht vor Für spezielle Zwecke können die gemeinsamen Urobilinkörper als Urobilinogen berechnet nach verschiedenen Methoden (*Watson* u Mitarb *Michel*) festgestellt werden

Trotz dieser mehr theoretischen Einwände bleibt aber für die Praxis die Tatsache bestehen daß die Urinuntersuchung mit dem *Ehrlich*schen Reagens die ausschlaggebende Bedeutung behält die sie bislang innehatte und eine der feinsten Proben darstellt die die Diagnose einer Leberkrankheit zu stellen gestatten Bei Fehlen

eines Ikterus gibt die *Ehrlich*-Probe an, daß eine Leberstörung besteht, allerdings mit den oben geschilderten Einschränkungen. Nur beim Abklingen einer ikterischen Hepatitis ist Vorsicht geboten. Man nahm früher an, daß der Befund einer positiven Ehrlich-Probe immer darauf zu beziehen ist, daß die Leber noch erkrankt ist, und benutzte dies zur Beurteilung des therapeutischen Vorgehens, unter anderem auch zur Bestimmung des Zeitpunktes, wann der Patient aufstehen kann. Mit der Mesobilivniolinprobe gelingt es aber, festzustellen, daß noch dauernd positive *Ehrlich*-Proben nicht mehr Urobilin, sondern Stercobilin anzeigen. Es ist also ein jetzt durch aus normaler Befund aufgetreten, der nur besagt, daß der Bilirubinüberschuß mit dem Urin ausgeschieden wird, während das Fehlen von Urobilin anzeigt, daß die Leber jetzt geheilt ist. Eine Fehlerquelle der *Ehrlich*-Probe kann auftreten, wenn, wie oben erwähnt, Antibiotica, speziell Aureomycin, Terramycin, Achromycin oder Chloramphenicol, gegeben werden. Unter dieser Beeinflussung der normalen Darmflora kann die Probe negativ werden, was nicht als Besserung der Leberleistung gewertet werden darf. Nach Absetzen der Antibiotica erscheinen Urobilinogen und Urobilin in einigen Tagen prompt wieder. Bei Verschlußikterus hat der negative Ausfall der Proben auf Urobilinkörper nur bedingten Wert. Hält der Verschluß länger an, so treten nach dem Verschwinden des Stercobilins als Zeichen der nun dazukommenden Leberschädigung wieder Urobilinogen und Urobilin im Harn auf. Bei stark ikterischen Urinen kann manchmal auf Aldehydzusatz eine Grünfärbung auftreten. Diese „grüne Aldehydreaktion" stellt nichts Besonderes dar, sie beruht nach *Eppinger* auf einer Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin.

Die Bestimmung der *Gallensäuren* hat für den Praktiker wenig Wert. In Betracht kommt die *Hay*sche Schwefelprobe, bei der eine Messerspitze trockener Schwefelblumen auf die Oberfläche des Urins gestreut wird und beobachtet wird, ob und wie das Schwefelpulver nach unten sinkt. Der Wert dieser Probe wird von vielen Seiten angezweifelt.

Der Nachweis von *Porphyrin* erfordert meist eine spezielle Laboratoriumstechnik.

### b) Die Untersuchung des Stuhls

Die Feststellung der Stuhlbeschaffenheit ist bei vielen Leberkrankheiten, speziell den mit Ikterus einhergehenden, besonders wichtig. Leider verlassen sich viele Ärzte auf die Angaben der Patienten, statt sich durch eigene Inspektion ein sicheres Urteil zu bilden. Nicht nur ob ein spastischer, kleinknolliger Stuhl abgesetzt wird oder Durchfälle mit und ohne Schleim entleert werden, kann von Interesse sein, auch mikroskopische Untersuchung auf Nahrungsbestandteile, vor allem beim Verdacht auf Mitbeteiligung des Pankreas, kann wichtige Hinweise ergeben. Besonders ist bei Bestehen eines Ikterus wichtig, sich den Stuhl vorzeigen zu lassen. Es genügt nicht, sich auf die Angaben des Kranken zu verlassen, daß ein heller Stuhl besteht. In vielen Fällen kann man feststellen, daß doch keine völlige Acholie besteht, sondern zum mindesten eine geringe Gallenfarbstoffabgabe besteht, obwohl der Patient selbst steif und fest behauptet, keinen gefärbten Stuhl zu haben. Vor allem zeigt sich, wenn man regelmäßig den Stuhl besichtigt, nicht nur bei einer Hepatitis, sondern auch bei Verschlußikterus, daß noch vor dem Auftreten der übrigen Besserungszeichen wenigstens intermittierend ein Gallefluß in Gang kommt.

Die makroskopische Stuhlbesichtigung genügt in den meisten Fällen vollauf. Chemische Proben, wie die *Gmelin*sche Probe, die *Schmidt*sche Sublimatprobe, die *Grigaut*sche Eisenchloridreaktion oder die Probe von *Adlersberg* und *Porges* mit Trichloressigsäure, erübrigen sich meistens. Der Nachweis von Stercobilin und Urobilin im Stuhl erfordert eine dem Praktiker nicht zugängliche spezielle Laboratoriumstechnik, desgleichen die Differenzierung der einzelnen Porphyrine.

### c) Die Untersuchung des Blutes

An dieser Stelle sollen nur die für den Praktiker wichtigsten Untersuchungen erörtert werden, soweit sie für seine diagnostische Beurteilung bedeutsam sind. Alle spezielleren Untersuchungen, auch auf das Vorhandensein bestimmter wichtiger Stoffe im Blut, werden in dem Abschnitt über die Funktionsdiagnostik geschildert.

Eine jedem Praktiker geläufige Untersuchung ist die Feststellung der *Blutsenkungsgeschwindigkeit*. Sie kann schon bei vielen Leberkrankheiten einen weitgehenden diagnostischen Einblick gewähren, zumal wir heute wissen, daß der Ausfall der Senkungsgeschwindigkeit weitgehend abhängig vom Eiweißbild des Blutserums ist. Daneben spielt aber auch der Gehalt an Bilirubin und Gallensäuren, vielleicht auch noch anderer Stoffe, eine Rolle mit. Zu allem hin summiert sich bei vielen Lebererkrankungen der Einfluß entzündlicher und infektiöser Momente, die an sich wiederum das Bluteiweißbild verändern. Es handelt sich also um durchaus komplexe Vorgänge, die sich überlagern können und daher nur ein ungefähres Urteil für die Diagnose gestatten. Bei einer akuten Hepatitis z. B. kann die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen am Anfang vermindert sein, aber mit der Zunahme der Entzündung einer Erhöhung Platz machen. Ebenso kann dies bei einer Cirrhose der Fall sein. Liegt eine stärkere Anämie vor oder handelt es sich um karzinomatöse Veränderungen, so wird sich dies in einer entsprechenden Steigerung der Blutsenkung erkenntlich machen. Immerhin kann, wenn alle solche Momente auszuschließen sind, eine erhöhte Blutsenkung auf die durch die Lebererkrankung verursachte krankhafte Veränderung des Bluteiweißbildes zurückgeführt werden. Eine nähere Analyse kann jedoch aus der Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht erfolgen.

Der Praktiker kann schon bei Anstellung der Blutsenkungsprüfung aus der Farbtönung des überstehenden Serums einen ungefähren Anhalt über den Bilirubingehalt des Serums gewinnen. Der Gehalt an *Bilirubin* im Blut kann jedoch erst bei Anwendung quantitativer Untersuchungen im Blutserum festgestellt werden. Eine solche Untersuchung kann auch für den Praktiker von ausschlaggebendem Wert sein, vor allem wenn es ihm daran gelegen ist, seine therapeutischen Maßnahmen auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

durch diazotierte Sulfanilsäure in einen roten Farbstoff übergeführt. Die Methode von *Hijmans van den Bergh* ist nur eine Schätzungsmethode, die obere Grenze der Normalwerte beträgt dabei 0,5 mg%. Dabei wird nur das direkte Bilirubin bestimmt. Feiner und sicherer ist die Methode von *Jendrassik* und *Cleghorn*, die dazu noch den Vorteil besitzt, daß mit ihr Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin be-

*stimmt* werden können. Die obere Grenze der Normalwerte für Gesamtbilirubin wird dabei verschieden angegeben: sie beträgt 1,0—1,2 mg%. Für den Praktiker, der meist nicht über die erforderliche Apparatur verfügen dürfte, mag die Methode von *Hymans van den Bergh* ausreichend sein, wenn er sich nur der Einschränkungen als Schätzungsmethode *bewußt bleibt*.

Man unterscheidet bei der Untersuchung des Bilirubins mit dem Diazoreagens zwei verschiedene Reaktionsformen, das *direkte* Bilirubin im Blutserum bei dem die Färbung sofort nach Zusatz des Diazoreagens auftritt, und das *indirekte* Bilirubin das sich von dem vorhergehenden dadurch unterscheidet, daß die Färbung erst nach Zusatz von Alkohol auftritt. Diesen beiden Reaktionsformen kann je nachdem eine erhebliche diagnostische Bedeutung zukommen. Über die Ursachen dieser verschiedenen Reaktion besteht noch keineswegs völlige Klarheit. Ein Teil der Autoren macht für die unterschiedliche Reaktion die Anwesenheit von Gallensäuren verantwortlich, andere wieder sehen die Ursachen in physikalisch-chemischen Veränderungen, speziell der Art der Proteinbindung. Im Gegensatz zu diesen widersprechenden Anschauungen besteht jedoch Einigkeit, daß die Unterscheidung des Bilirubins nach seiner verschiedenen Reaktion ohne Zweifel in der Klinik der Leberkrankheiten wertvoll ist. Das direkt reagierende Bilirubin findet sich vor allem bei Stauungsikterus und bei Parenchymerkrankungen der Leber, das indirekt reagierende dagegen in erster Linie bei hämolytischen Vorgängen. Auch von diesem Verhalten gibt es Abweichungen. Es kann sich bei Lebercirrhose und bei kardialer Stauungsleber indirektes Bilirubin finden, was auf das Vorliegen hämolytischer Vorgänge bezogen wird, oder es kann bei einem hämolytischen Ikterus, z. B. nach Splenektomie, zum Auftreten von direktem Bilirubin kommen, was mit einer hinzukommenden Leberschädigung erklärt wird. Eine sogenannte *verzögerte* Reaktion kann auftreten, wenn nebeneinander beide Reaktionsformen des Bilirubins im Serum vorhanden sind. Eine solche verzögerte Reaktion kann man auch bei einem hepatitischen Ikterus beobachten, allerdings ist im Beginn und bis zum Höhepunkt eines Ikterus bei einer akuten Hepatitis der Anteil an direktem Bilirubin groß und die verzögerte Reaktion gering, während im Abklingen eines Ikterus der Anteil an indirekt reagierendem Bilirubin immer mehr zunimmt.

Ein klinisch nachweisbarer Ikterus tritt erst dann ein, wenn der Bilirubinspiegel im Blute eine Höhe von 2,0 mg% erreicht. Es kann auch bei einer klinisch „anikterisch" verlaufenden Leberkrankheit der Bilirubinspiegel im Blute erhöht sein, ohne sich in einem äußerlich erkennbaren Ikterus zu äußern. Daher kann die Bilirubinbestimmung im Blut bei solchen Fällen besonders wichtig sein. Bei einem Parenchym- oder Verschlußikterus können hohe Werte bis über 30 mg% für direkt reagierendes Bilirubin beobachtet werden. Beim Abklingen eines Ikterus ist es auffallend, daß die Nierenschwelle sich erhöht. Es kann vorkommen, daß bei Blutwerten über 2,0 mg%, sogar bei 4,5 mg%, kein Bilirubin mit dem Urin entleert wird, während im Beginn eines Ikterus die Nierenschwelle nieder ist.

Neuerdings hat sich gezeigt, daß der Gehalt des Blutserums an *Eisen* bestimmte Schlüsse in diagnostischer Hinsicht zuläßt, allerdings ist die Eisenbestimmung an eine spezielle Laboratoriumstechnik gebunden. Bei akuter Hepatitis ist der Eisengehalt regelmäßig erhöht, bei gewöhnlichen Cirrhosen meist normal oder höchstens

gering erhöht, während bei der Hämochromatose sehr stark erhöhte Eisenwerte zu beobachten sind. Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß der Eisengehalt beim Verschlußikterus niedrig bei gleichzeitig erhöhtem Kupfergehalt ist. Wenn also ein Praktiker die Möglichkeit hat, Eisenbestimmungen vornehmen zu lassen, so wird er dadurch seine Diagnose wesentlich stützen können.

# II. Die speziellen Untersuchungsmethoden bei Leberkrankheiten

## A. Die Funktionsprüfungen

Die Prüfung der Leberfunktion ist im wesentlichen Aufgabe von Kliniken, die ein entsprechendes Laboratorium zur Verfügung haben, um die vielseitigen Stoffwechselleistungen der Leber in ihrer Gesamtheit überprüfen zu können. Es muß von vornherein als wichtige Erkenntnis für die Beurteilung des Wertes der Leberfunktionsprüfungen herausgestellt werden, daß eine einzelne solche Funktionsprobe meist nur einen beschränkten Wert hat und mancherlei Irrtümern unterworfen sein kann. Da die Leber unzählige Partialfunktionen hat, kann es sein, daß bei dem einen Zustand einer Leberschädigung nur die eine Funktion, bei dem anderen eine andere gestört ist. Es kann auch wiederum der Fall sein, daß im Verlauf einer Lebererkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Funktionsprüfungen einen abweichenden pathologischen Befund aufweisen. Jedenfalls ist es abwegig, immer nur eine einzelne Funktionsprobe zur Beurteilung der Leberfunktion zu benutzen, wie es vielleicht für den Praktiker naheliegen könnte, denn damit wären nur Fehlurteile zu erwarten. Es ist also nicht so, daß wir wie bei der Niere mit dem *Volhard*schen Wasser- und Konzentrationsversuch eine überragende Funktionsprüfung vor uns haben, sondern bei der Leber gibt es keine solche überragende und allgemeingültige Prüfung ihrer speziellen Funktion. Diese Schwierigkeiten haben zur Aufstellung von sogenannten „Funktionsspektren" oder, wie die amerikanischen Autoren sagen, von „Batterien" von Funktionsprüfungen geführt, d. h. zur Aufstellung einer Reihe von speziellen Funktionsprüfungen, die jeweils bestimmte Teilgebiete der Stoffwechselleistung der Leber kontrollieren.

Schlüsse auf die Funktion der Leber gestatten alle die Stoffwechseländerungen im Gesamtkörper, die nach unserer Kenntnis über die pathologische Physiologie der Leber mit dieser in Zusammenhang stehen. Es werden sich also aus bestimmten Veränderungen des Blutes als Transportmittel Schlüsse ziehen lassen, inwieweit die mit der Leber zusammenhängende Stoffwechselarbeit im Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel usw. gestört ist. Aber wie wir es auch von anderen direkt von der Leber abhängigen Stoffwechselgebieten, z. B. denen des galletreibenden Apparates mit Gallenfarbstoff und Abbauprodukten, den Gallensäuren, den Porphyrinen usw. wissen, spielen auch außerhalb der Leber Stoffwechselvorgänge extrahepatischer Art

stimmt werden konnen Die obere Grenze der Normalwerte fur Gesamtbilirubin wird dabei verschieden angegeben sie betragt 1 0—1 2 mg% Fur den Praktiker der meist nicht über die erforderliche Apparatur verfugen durfte mag die Methode von *Hymans van den Bergh* ausreichend sein wenn er sich nur der Einschrankungen als Schatzungsmethode bewußt bleibt

Man unterscheidet bei der Untersuchung des Bilirubins mit dem Diazoreagens zwei verschiedene Reaktionsformen das *direkte* Bilirubin im Blutserum bei dem die Farbung sofort nach Zusatz des Diazoreagens auftritt und das *indirekte* Bilirubin das sich von dem vorhergehenden dadurch unterscheidet daß die Farbung erst nach Zusatz von Alkohol auftritt Diesen beiden Reaktionsformen kann je nachdem eine erhebliche diagnostische Bedeutung zukommen Über die Ursachen dieser verschiedenen Reaktion besteht noch keineswegs vollige Klarheit Ein Teil der Autoren macht fur die unterschiedliche Reaktion die Anwesenheit von Gallensauren verantwortlich andere wieder sehen die Ursachen in physikalisch chemischen Veranderungen speziell der Art der Proteinbindung Im Gegensatz zu diesen widersprechenden Anschauungen besteht jedoch Einigkeit daß die Unterscheidung des Bilirubins nach seiner verschiedenen Reaktion ohne Zweifel in der Klinik der Leberkrankheiten wertvoll ist. Das direkt reagierende Bilirubin findet sich vor allem bei Stauungsikterus und bei Parenchymerkrankungen der Leber das indirekt reagierende dagegen in erster Linie bei hamolytischen Vorgangen Auch von diesem Verhalten gibt es Abweichungen Es kann sich bei Lebercirrhose und bei kardialer Stauungsleber indirektes Bilirubin finden was auf das Vorliegen hamolytischer Vorgange bezogen wird oder es kann bei einem hamolytischen Ikterus z B nach Splenektomie zum Auftreten von direktem Bilirubin kommen was mit einer hinzukommenden Leberschadigung erklart wird Eine sogenannte *verzogerte* Reaktion kann auftreten wenn nebeneinander beide Reaktionsformen des Bilirubins im Serum vorhanden sind Eine solche verzogerte Reaktion kann man auch bei einem hepatitischen Ikterus beobachten allerdings ist im Beginn und bis zum Höhepunkt eines Ikterus bei einer akuten Hepatitis der Anteil an direktem Bilirubin groß und die verzogerte Reaktion gering wahrend im Abklingen eines Ikterus der Anteil an indirekt reagierendem Bilirubin immer mehr zunimmt

Ein klinisch nachweisbarer Ikterus tritt erst dann ein wenn der Bilirubinspiegel im Blute eine Hohe von 2 0 mg% erreicht Es kann auch bei einer klinisch anikterisch verlaufenden Leberkrankheit der Bilirubinspiegel im Blute erhoht sein ohne sich in einem außerlich erkennbaren Ikterus zu außern Daher kann die Bilirubinbestimmung im Blut bei solchen Fallen besonders wichtig sein Bei einem Parenchym oder Verschlußikterus konnen hohe Werte bis uber 30 mg% fur direkt reagierendes Bilirubin beobachtet werden Beim Abklingen eines Ikterus ist es auffallend daß die Nierenschwelle sich erhoht Es kann vorkommen daß bei Blutwerten uber 2 0 mg% sogar bei 4 5 mg% kein Bilirubin mit dem Urin entleert wird wahrend im Beginn eines Ikterus die Nierenschwelle nieder ist

Neuerdings hat sich gezeigt daß der Gehalt des Blutserums an *Eisen* bestimmte Schlusse in diagnostischer Hinsicht zulaßt allerdings ist die Eisenbestimmung an eine spezielle Laboratoriumstechnik gebunden *Bei akuter Hepatitis ist der Eisen*gehalt regelmaßig erhoht bei gewohnlichen Cirrhosen meist normal oder hochstens

gering erhöht während bei der Hämochromatose sehr stark erhöhte Eisenwerte zu beobachten sind Differentialdiagnostisch wichtig ist daß der Eisengehalt bei Verschlußikterus niedrig bei gleichzeitig erhöhtem Kupfergehalt ist Wenn also ein Praktiker die Möglichkeit hat Eisenbestimmungen vornehmen zu lassen so wird er da durch seine Diagnose wesentlich stützen können

# II. Die speziellen Untersuchungsmethoden bei Leberkrankheiten

## A Die Funktionsprüfungen

Die Prüfung der Leberfunktion ist im wesentlichen Aufgabe von Kliniken die ein entsprechendes Laboratorium zur Verfügung haben um die vielseitigen Stoffwechselleistungen der Leber in ihrer Gesamtheit überprüfen zu können Es muß von vorneherein als wichtige Erkenntnis für die Beurteilung des Wertes der Leberfunktionsprüfungen herausgestellt werden daß eine einzelne solche Funktionsprobe meist nur einen beschränkten Wert hat und mancherlei Irrtümern unterworfen sein kann Da die Leber unzählige Partialfunktionen hat kann es sein daß bei dem einen Zustand einer Leberschädigung nur die eine Funktion bei dem anderen eine andere gestört ist Es kann auch wiederum der Fall sein daß im Verlauf einer Lebererkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Funktionsprüfungen einen abweichenden pathologischen Befund aufweisen Jedenfalls ist es abwegig immer nur eine einzelne Funktionsprobe zur Beurteilung der Leberfunktion zu benutzen wie es vielleicht für den Praktiker naheliegen könnte denn damit wären nur Fehlurteile zu erwarten Es ist also nicht so daß wir wie bei der Niere mit dem *Volhard*schen Wasser und Konzentrationsversuch eine überragende Funktionsprüfung vor uns haben sondern bei der Leber gibt es keine solche überragende und allgemeingültige Prüfung ihrer speziellen Funktion Diese Schwierigkeiten haben zur Aufstellung von sogenannten Funktionsspektren oder wie die amerikanischen Autoren sagen von Batterien von Funktionsprüfungen geführt d h zur Aufstellung einer Reihe von speziellen Funktionsprüfungen die jeweils bestimmte Teilgebiete der Stoffwechselleistung der Leber kontrollieren

Schlüsse auf die Funktion der Leber gestatten alle die Stoffwechseländerungen im Gesamtkörper die nach unserer Kenntnis über die pathologische Physiologie der Leber mit dieser in Zusammenhang stehen Es werden sich also aus bestimmten Veränderungen des Blutes als Transportmittel Schlüsse ziehen lassen inwieweit die mit der Leber zusammenhängende Stoffwechselarbeit im Eiweiß Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel usw *gestört ist Aber wie wir es auch* von anderen direkt von der Leber abhängigen Stoffwechselgebieten z B denen des gallebereitenden Apparates mit Gallenfarbstoff und Abbauprodukten den Gallensäuren den Porphyrinen usw wissen spielen auch außerhalb der Leber Stoffwechselvorgänge extrahepatischer Art

eine nicht zu unterschätzende Rolle. Es bedarf einer genauen Abwägung und Differenzierung, ob diese Abweichungen im Stoffwechsel direkt auf die Leber bezogen werden dürfen und ob nicht andere, außerhalb der Leber bestehende krankhafte Veränderungen entscheidend mitspielen. Man kann sagen, daß nahezu alle Funktionsprüfungen der Leber unter diesem Nachteil leiden. Auch die in dieser Richtung als *am spezifischsten geltenden,* wie die Galaktoseprüfung und die Bromsulfaleinprobe, sind nicht frei davon. Diese Tatsache macht es notwendig, sich nicht allein auf den Ausfall der Funktionsprüfungen zu verlassen, sondern den klinischen Befund an die Spitze zu stellen und die Funktionsprüfungen nur als untergeordnete diagnostische Stütze zu betrachten.

Ein weiterer Nachteil ergibt sich aus der Tatsache, daß ein großer Teil dieser Funktionsprüfungen erst dann ein positives Resultat aufweist, wenn diffuse Parenchymveränderungen der Leber vorliegen, daß sie dagegen noch negativ ausfallen, *wenn schon relativ große Bezirke krankhaft verändert sind,* die übriggebliebenen aber noch die Funktion der Leber voll erfüllen. *Wir sehen ein solches Verhalten z. B.* bei einer Reihe von Cirrhosen, die schon klinisch deutlich nachweisbar sind, aber keine oder nur geringe Funktionsstörungen aufweisen. Dieses unbestimmte Verhalten hat dazu geführt, daß manche Autoren überhaupt den Wert von Funktionsprüfungen anzweifeln und sich lieber auf die allgemeine Diagnostik im Verein mit den bioptischen Methoden verlassen. Aber eine solche Ablehnung der Funktionsprüfungen überhaupt hieße, das Kind mit dem Bade ausschütten. Zweifellos können wir doch *mit der nötigen Vorsicht und Kritik so manche der Funktionsprüfungen mit gutem* Gewinn in unser diagnostisches Gebäude einbauen, wenn wir sie im Rahmen der Gesamtschau über die Leberschädigung verwerten.

Besteht ein eindeutiger *klinischer Befund,* der keinen Zweifel an einer diffusen Leberschädigung läßt, wie z. B. bei einer akuten Hepatitis im Vollstadium, so ist auch ohne Funktionsprüfung die Sachlage klar. Der Wert einer Funktionsprüfung kommt erst dann zur vollen Geltung, wenn es darauf ankommt, den Verlauf einer Störung zu kontrollieren und den Zeitpunkt der völligen Heilung des Organs zu erkennen, was an Hand der allgemeinen Diagnostik Schwierigkeiten bereiten kann. Andererseits ist es vielfach wichtig, Reststörungen festzuhalten und zu beobachten, ob z. B. bei einer in Abheilung begriffenen Hepatitis ein Weiterschreiten zu *chronischen Zuständen zu befürchten ist. Auch bei einer anfänglich ohne nennenswerte* Funktionsstörung einhergehenden Cirrhose kann es wichtig sein, zu kontrollieren, ob sie kompensiert bleibt, die Leber also ihren wesentlichen Funktionen nachkommen kann, oder ob sich sekundäre *Parenchymschädigungen hinzugesellt haben, die ein* vorübergehendes oder dauerndes Fortschreiten des Prozesses wahrscheinlich machen. Diese *Verlaufskontrolle* wird eine wichtige Aufgabe der Prüfung der Leberfunktion in prognostischer Hinsicht bleiben. Auch therapeutische Gesichtspunkte können, wenn auch in beschränktem Maße, dabei eine Rolle spielen. Es kann z. B. wichtig sein, festzustellen, ob einem Kranken mit einer klinisch abgeheilt erscheinenden Hepatitis schon volle Freiheit in diätetischer Hinsicht zu gewähren ist, oder ob bei noch bestehenden Funktionsstörungen doch Vorsicht geboten ist und eine medikamentöse The*rapie weiter durchgeführt* werden soll. Desgleichen ist bei allen therapeutischen Maßnahmen eine von Zeit zu Zeit wiederholte Funktionsprüfung angezeigt, um die

Erfolge und Mißerfolge einer solchen Therapie zu überwachen und wenn nötig die Richtung der Therapie zu ändern Gerade bei den Therapiemaßnahmen die auf lange Sicht eingeschlagen werden müssen wie z B bei der Behandlung der Lebercirrhosen mit Leberhydrolysaten ist es erforderlich in großen Intervallen Kontrollen der Leberfunktion einzuschalten um nicht im Dunkeln zu tappen

Für die *spezielle Diagnostik* der Art einer Lebererkrankung liefert uns der Ausfall der Leberfunktionsprüfung nur in geringem Maße eine Stütze der anatomischen Diagnose Das Hauptgewicht in dieser Richtung fällt der Differentialdiagnose zwischen einem hepatischen Ikterus und einem Verschlußikterus zu Hierbei kann der *Ausfall* bestimmter Prüfungsergebnisse ausschlaggebend sein worauf noch später eingegangen werden soll Sonst kann man im Prinzip nur sagen ob eine Parenchymstörung diffus das ganze Organ befallen hat oder ob nur partielle Störungen bestehen Ob die Ätiologie dieser Störung auf infektiösen toxischen karzinomatösen oder sonstwie gearteten Ursachen beruht ist nicht zu erkennen

Dieser Mangel an diagnostischer Bestimmtheit hat dazu geführt daß eine Unzahl von Leberfunktionsprüfungen angegeben wurde Immer wieder werden neue Funktionsprüfungen aufgestellt und ihnen ein besonderer Wert beigemessen Meist wird die besondere Empfindlichkeit der Probe in den Vordergrund gestellt und der Prüfungsmethode der Vorzug gegeben die schon bei den leichtesten Veränderungen des Leberparenchyms deutliche Ausschläge gibt Demgegenüber muß betont werden daß es gar nicht auf die Überfeinheit des Ausschlags einer Funktionsprüfung ankommt Gerade dabei werden die schon oben genannten extrahepatischen Faktoren die jeder Funktionsprüfung anhaften sich um so mehr störend bemerkbar machen und in diagnostischer Beziehung Überschneidungen resultieren lassen die die betreffende Probe geradezu wertlos machen Wertvoller sind jedenfalls solche Proben die nicht überfein sind sondern eine mittlere Empfindlichkeit aufweisen aber klinisch eindeutige Aussagen erlauben Man hat solche überfeine Funktionsproben mit der Begründung entwickelt damit subklinische Zustände also Veränderungen die sich klinisch nicht fassen lassen aufdecken zu können Es muß aber füglich bezweifelt werden daß es solche Veränderungen gibt die sich mit den üblichen klinischen Untersuchungsmöglichkeiten einschließlich der bioptischen nicht nachweisen lassen außer mit der für solche Zwecke angegebenen Probe

Wir können die große Zahl der Funktionsprüfungen in 4 Gruppen einteilen 1 Prüfungen der Leberfunktion auf Grund der Eiweißänderungen des Blutes wozu in erster Linie die Beurteilung des Bluteiweißbildes gehört dann aber auch die sogenannten Labilitätsproben 2 die Belastungsproben mit körpereigenen Stoffen 3 die Fermentproben und 4 die Farbstoffproben Aus dieser Unzahl von Proben sollen nur jeweils einige der wichtigsten in ihrer Wertung besprochen werden Diese beschränkte Auswahl bezieht sich in erster Linie auf die praktische Brauchbarkeit Auch wenn der Praktiker selbst nicht in der Lage ist die Prüfung durchzuführen ist es doch für ihn wertvoll zu wissen welche Untersuchung er in einem speziellen Institut ausführen lassen soll und wie der Ausfall der Probe zu bewerten ist Immer aber muß er sich dessen eingedenk sein daß der ärztliche Befund am Krankenbett untrüglicher ist als die beste Laboratoriumstechnik

## 1. Prüfungen der Leberfunktion auf Grund der Eiweißveränderungen des Blutes

*a) Das Bluteiweißbild* Die Bestimmung des *Gesamteiweißgehaltes* im Blutserum gibt nur sehr beschränkte Anhaltspunkte zur Beurteilung der Leberfunktion Nur bei den schwersten Fällen, die auch klinisch klar sind, sind auffällige Veränderungen zu erwarten Bei unkomplizierten Hepatitiden oder Cirrhosen finden sich meist normale Verhältnisse Bei Übergang einer Hepatitis in eine chronische Form kann sich eine Tendenz zur Abnahme bemerkbar machen Besonders auffällige Erniedrigung des Gesamteiweißgehaltes kann sich als Zeichen einer Störung des Eiweißbestandes oder einer Hydrämie bei Cirrhosen mit Ascites oder Ödemen einstellen Kaum je lassen sich aber solche Veränderungen abweichend von dem klinischen Befund verwerten

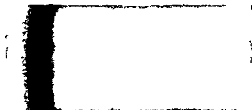


Abb 10 Normaler Elektrophorese Streifen

Im Gegensatz dazu ist indessen das *Bluteiweißbild* als wichtige Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Leberzustandes zu werten Das Bluteiweißbild gibt die *elektrophoretischen Wanderungseigenschaften* der Albumine wie der verschiedenen Globuline des Blutplasmas wieder und gewährt so Einblicke in die Stoffwechseltätigkeit der Leber Allerdings muß auch hier betont werden daß es keine leberspezifischen Änderungen des Bluteiweißbildes gibt, sondern nur charakteristische *Eiweißgruppenkonstellationen* die auch bei anderen *Krankheitsgruppen akut oder* chronisch entzündlicher Art oder bei nichtentzündlichen Zuständen vorkommen können Ihre entsprechende Auswertung kann nur unter Berücksichtigung der klinischen Gegebenheiten erfolgen Auch das Bluteiweißbild kann kein absolut gültiges leberspezifisches Resultat anzeigen

Während die qualitative Aufspaltung der verschiedenen Eiweißkörper des Bluteiweißes *bislang nur durch subtile* Untersuchungsmethoden mit kostspieliger Spezialapparatur möglich war gelingt dies jetzt in relativ einfacher Weise zum laufenden klinischen Gebrauch mit der Papierelektrophorese in der von *Grassmann* und *Hannig* angegebenen Apparatur bei der sich die einzelnen Eiweißfraktionen als mehr oder weniger intensiv blau gefärbte Streifen auf Filtrierpapier anzeigen (Abb 10), die in ihrer Intensität photometrisch ausgemessen und kurvenmäßig dargestellt werden können Man gewinnt aus diesem Kurvenbild einen Anhalt für die Verteilung der einzelnen Gruppen In der Abb 11 ist einem Normalbild das Bild einer akuten Hepatitis und einer Cirrhose gegenübergestellt Das typische Bild einer akuten Hepatitis äußert sich in einer Zunahme der $\beta$ Globuline sowie mäßigem Anstieg der $\gamma$ Globu

line bei gleichzeitiger mäßiger Verminderung der Albumine. Das Eiweißbild einer typischen Cirrhose zeigt dagegen einen beträchtlichen Anstieg der $\gamma$-Globuline mit breitbasigem hohem Gipfel, während die $\beta$-Globuline nicht entsprechend erhöht sind; aber eine starke Abnahme der Albumine festzustellen ist.

Aus der Verfolgung solcher Bilder des Verhaltens der Bluteiweißkörper kann man mit der erforderlichen Einarbeit in dieses Gebiet bestimmte Einblicke in die Verlaufsformen der Leberkrankheiten über die differentialdiagnostische Bedeutung hin aus gewinnen. Natürlich ist auch das Bluteiweißbild ebenso wie das gewöhnliche Blutbild der korpuskularen Bestandteile nur im Rahmen des klinischen Gesamtbildes verwertbar (*Wuhrmann* und *Wunderly*, *Emmerich*).

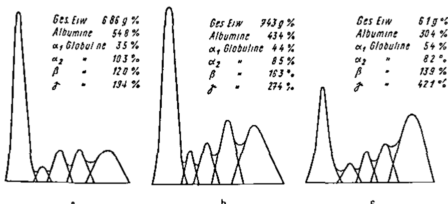



Abb. 11 a—c. a) Normale Elektrophorese-Kurve, b) Elektrophorese-Kurve eines Pat. mit chronischer Hepatitis, c) Elektrophorese-Kurve eines Pat. mit Lebercirrhose

*b) Die Labilitätsproben.* Es gibt nun eine Menge von Einzelproben, die im Grunde alle mit den Veränderungen des Bluteiweißbildes zusammenhängen und als Einzelproben eine bestimmte Wertigkeit zur Beurteilung der Leberfunktion besitzen. Dazu gehören das *Weltmann*sche Koagulationsband, die *Takata*-Reaktion, die *Grossche* Probe, die Cadmiumprobe, der Thymoltrübungstest, die Cephalin-Cholesterinflokkungsreaktion, die kolloidale Goldreaktion, der kolloidale Rottest, die Zinksulfatprobe und eine Unzahl weiterer Labilitätsproben, die hier unerwähnt bleiben sollen. Vielfach ist für ihren Ausfall, z. B. bei der Thymoltrübungsprobe und der Cephalin-Cholesterinflockungsprobe, die Erhöhung des $\gamma$-Globulins ausschlaggebend; bei der Takata-Reaktion werden pathologische, normalerweise blutfremde Stoffe als wesentlich angesehen, die besonders mit den $\gamma$-Globulinen, wahrscheinlich auch mit den $\beta$-Globulinen wandern. Von diesen Proben sollen nur die wesentlichsten besprochen werden, soweit sie für den Praktiker von Wichtigkeit sind und keine zu spezielle Technik erfordern.

1. Die *Takata*-Reaktion ist eine Probe, die hauptsächlich im deutschen Sprachgebiet vielfache Anwendung findet. Sie ist vor allem in der Form der von *Mancke* und *Sommer* angegebenen Modifikation der abgestuften Takata-Reaktion gebräuch

lich die in Werten der dabei verwendeten Sublimatkonzentration in mg% ausgedruckt wird Dabei ist zu beachten daß ein Wert von 80 und daruber durchaus noch normal ist Werte von 50 und darunter sind sicher pathologisch Werte uber 50 bis 70 sind verdachtig auf krankhafte Veranderungen Die genaue Beurteilung der Werte in diesem Bereich laßt sich nur an Hand der Schwankungen im weiteren Verlauf ermitteln Jedenfalls *ist es nicht angangig* bei *Werten zwischen 70 und 80 schon von sicher* pathologischen Veranderungen zu sprechen

Die Takata Reaktion erweist sich besonders bei Lebercirrhosen jeder Genese als wertvoll Auch bei der akuten Hepatitis findet sich in einem großen Prozentsatz schon im Beginn der Erkrankung eine positive Reaktion wenngleich sie auch gelegentlich erst im Verlauf positiv wird Auch fur die Beurteilung der Ausheilung der Hepatitis gewinnt sie in der Form der abgestuften Takata Reaktion Bedeutung weil an Hand dieser der *Fortschritt der Heilung* direkt ablesbar wird Es muß allerdings darauf hingewiesen werden daß auch bei unverandertem klinischem Befund Schwankungen im Ausfall der Reaktion auftreten konnen die manchmal schwer erklarbar sind und nicht mit Sicherheit prognostisch bewertet werden durfen Auch bei anderen Lebererkrankungen wie Stauungsleber Karzinomatose Cholangitis bzw Cholangiohepatitis u a kann hin und wieder eine positive Reaktion wenn auch nicht mit der Haufigkeit wie bei Cirrhose und Hepatitis beobachtet werden Die Takata Reaktion gestattet in keiner Weise eine anatomische Diagnose sondern zeigt nur sekundare

[illegible] hervorruft

zesse wie eine Pneumonie eine Tuberkulose oder Infektionskrankheiten vorliegen die ebenfalls eine positive Takata Reaktion im Gefolge haben konnen In einem solchen Falle ist die *Takata* Reaktion fur die Feststellung einer Leberbeteiligung unbrauchbar was auch fur alle ubrigen Labilitatsteste zutrifft aber vielfach ubersehen wird

2 Die *Gross*che Probe mit *Hayem*scher Losung ist im Prinzip ahnlich der *Takata* Reaktion *Die Bestimmung der sog unteren Flockungsgrenze genugt auch nach der* Ansicht von *Gros* vollig Dies ist ein Vorteil der die Probe nach Wegfall der fruher fur wichtig gehaltenen aber unubersichtlichen sog oberen irreversiblen Flockungsgrenze fur den Praktiker brauchbar macht Die *Gross*che Probe ist auch nach den Erfahrungen meiner Klinik in vielen Fallen feiner als die *Takata* Reaktion Wie schon oben ausgefuhrt wurde ist dies aber nicht unbedingt ein Vorteil Zum Vergleich mit der *Takata* Reaktion gibt *Gros* an daß Werte der unteren Flockungsgrenze von 0 03—0 3 ccm Hayemscher Losung (H L ) *gleichzeitig auch Takata positiv sind Werte* von 0 3—1 0 ccm H L in der Mehrzahl schon Takata negativ nur wenige noch Takata positiv sind Über 1 0 ccm H L sind aber alle Seren Takata negativ Werte von 0 03—1 5 ccm H L sind nach *Gros* als sicher pathologisch, Werte von 1 5—2 0 ccm H L als fraglich pathologisch anzusehen Nach diesen Angaben sind auch Takata negative Befunde noch als *Gros* positiv anzusehen Wenn man auch nach meiner Ansicht die sicher pathologische Grenze bei 1 0 ccm H L ansetzt so kann man mit Bestimmtheit sagen daß die *Gross*che Probe empfindlicher als die *Takata Reaktion* ist manchen Fallen von Wichtigkeit sein kann vor allem wenn man die Probe

als Verlaufskriterium nimmt Nur darf man die Probe nicht uberwerten Bezuglich der Leberspezifitat treffen alle fur die Labilitatsproben insgesamt gultigen Vorbehalte auch fur die *Grossche* Probe zu

3 *Die Thymoltrubungsreaktion* bei der die Trubung des Blutserums mit einer Thymolpufferlösung von bestimmtem Aciditatsgrad gepruft wird ist anerkannter maßen eine der wichtigsten Proben zur Beurteilung von Leberparenchymschadigungen Wenngleich auch dieser Test nicht unbedingt leberspezifisch ist wird er doch mit Vorliebe als Leberfunktionsprobe verwendet Der Ausfall der Probe wird in Trubungseinheiten von 0—12 ausgedruckt wobei 0—4 E als noch normal gilt von 5 E ab ein pathologisches Resultat angenommen wird Allerdings werden von verschiedenen Autoren verschiedene Zahlenangaben gemacht was nur Verwirrung anstiften kann Die Hohe der Trubungswerte ist kein Maßstab fur die Schwere der Leberschadigung auch konnen im Verlauf einer Krankheit Schwankungen in den Werten vorkommen die nicht uberschatzt werden sollten Bekannt ist daß auch nach klinischer Abheilung einer Hepatitis der Thymoltrubungstest noch langere Zeit positiv bleiben kann wenn andere Proben schon langst negativ geworden sind Nach allgemeinem Urteil scheint der Thymoltrubungstest wertvoller als die *Takata* Reaktion und die *Grossche* Probe zu sein Wenn auch bei ihr eine anatomische Diagnose nicht zu erwarten ist wird ihr doch von mancher Seite wegen der haufigen Prazision des Ausfalls der Probe eine differentialdiagnostische Bedeutung fur die Unterscheidung zwischen einem hepatitischen Ikterus und einem Verschlußikterus zugesprochen Bei dem hepatitischen Ikterus ist die Probe so gut wie immer positiv bei einem Verschluß ikterus wenn der Verschluß nicht zu lange angehalten und damit sekundare Parenchymschadigung erzeugt hat in den meisten Fallen negativ (s Abschnitt extrahepatischer Verschlußikterus S 198) Bei einer Cirrhose kann die Thymoltrubungsprobe negativ sein auch wenn *Takata* Reaktion und *Grossche* Probe positiv ausgefallen sind Es stellt ein solcher Befund nur eine Bestatigung des fruher Gesagten dar daß eine einzelne Probe fur sich allein keine so verlaßliche Auskunft gibt wie die gleichzeitige Untersuchung mit verschiedenen Proben

4 *Die Cadmiumtrubungsreaktion* von *Wunderly* und *Wuhrmann* bei der die Trubung des Blutserums nach Einbringung von Cadmiumsulfat gemessen wird ist technisch einfach und auch fur den Praktiker leicht ausfuhrbar Nach den Angaben von *Wuhrmann* ist die Probe negativ wenn man durch das Reagenzglas das die Losung enthalt ein Fensterkreuz scharf konturiert sehen kann Mit + wird bezeichnet wenn das Fensterkreuz nur unscharf und verschwommen als ++ wenn es uberhaupt nicht mehr zu sehen ist Die Ansichten uber den Wert der Cadmiumprobe im Vergleich mit den anderen Labilitatsproben sind geteilt Nach meinen eigenen Erfahrungen ist die Cadmiumtrubungsreaktion in vielen Fallen noch mit einem Kreuz positiv wenn alle anderen Proben keine Storung anzeigen Das kann auch bei einer Reihe andersartiger Storungen der Fall sein die nichts mit einer Lebererkrankung zu tun haben Im ganzen wird man die Cadmiumprobe als feiner als die meisten ubrigen Proben ansehen mussen Das fuhrt zu den schon eingangs erwahnten Einschrankungen des Wertes feiner Proben Ihr unbestrittener Vorteil ist jedoch der der einfachen Technik In diesem Sinne und mit der richtigen Kritik wird der Praktiker sie zweifellos mit Gewinn anwenden konnen

3 Beckmann Leberk ankh en

## 2. Belastungsproben mit körpereigenen Stoffen

1. Die *Galaktosebelastung* nach *R. Bauer* ist zweifellos bei uns in Deutschland eine der gebräuchlichsten Leberfunktionsprüfungen. Ihr Wert liegt in der Tatsache, daß die Galaktose im Gegensatz zu anderen Zuckerarten nur von der Leber in Dextrose umgewandelt und für den Körper verwertbar gemacht wird. Es kommt ihr also eine hohe Leberspezifität zu, was die besondere Wertschätzung dieser Probe verständlich macht. In der ursprünglichen Fassung der Probe, bei der 40 g Galaktose in 300 ccm Tee dem Kranken morgens nüchtern verabreicht werden, wird nur die Gesamtausscheidung der Galaktose in 3 Vierstundenportionen im Urin bewertet. Eine Ausscheidung über 3 g wird als sicher pathologisch bewertet, Werte zwischen 2 und 3 g machen eine diffuse *Leberparenchymschädigung wahrscheinlich, während weniger* als 2 g nicht im Sinne einer Leberfunktionsstörung gewertet werden können.

Neuerdings wird mehr eine von *Strehler* angegebene Abänderung der früheren Probe, die *modifizierte Galaktoseprobe* nach *Ludwig*, angewandt. Bei dieser werden auch *40* g *Galaktose*, aber in *1 Liter Flüssigkeit gelöst*, verabreicht. Dabei werden 3 Bewertungsmöglichkeiten, die Konzentration der Galaktose, der absolute Gehalt und die Ausscheidungsdauer, gleichzeitig herangezogen. Der Galaktosegehalt wird polarimetrisch in einer ersten Urinportion nach 2 Std., qualitativ in einer zweiten Portion nach 3 Std. festgestellt. Normalerweise soll die Ausscheidung nicht über 2 Std. dauern, die 2. Urinprobe muß negativ sein. Die Bewertung erfolgt außerdem nach folgenden Gesichtspunkten: Konzentration in der 2-Std.-Portion 0—0,25% normal, über 0,25% pathologisch, ausgeschiedene Galaktosemenge absolut in der 2-Std.-Portion 0—2 g normal, 2—2,5 g zweifelhaft, über 2,5 g pathologisch.

Diese modifizierte Galaktoseprobe hat sich mir in unzähligen Fällen bestens bewährt. Sie kann positiv ausfallen bei Hepatitis, Lebercirrhose, bei langerdauerndem *Verschlußikterus, auch bei Stauungsleber oder metastasierenden Neoplasmen,* und zwar auch dann, wenn andere Proben schon oder noch negativ sind. Vor allem bewährt sie sich auch für die Verlaufskontrolle und Feststellung des Zeitpunktes der Heilung. Bei der modifizierten Galaktoseprobe kann der bei vielen Funktionsprüfungen berechtigte Einwand, daß eine zu große Feinheit erst recht zu diagnostischen Irrtümern führen kann, nicht in diesem Sinne erhoben werden, da die direkte Abhängigkeit von der Leberarbeit hier mehr als bei anderen Stoffen im Vordergrund steht. Einzig und allein ist Vorsicht in der Bewertung geboten, wenn eine ausnehmend starke nervöse Erregbarkeit, auch im Sinne einer vegetativen Dystonie vorliegt. Ob dabei eine neurogene Galaktosetoleranzerniedrigung nur durch abnormale nervöse *Impulse anzunehmen ist oder ob auf der Grundlage einer Leberparenchymschädigung* nervöse Störungen auftreten, wird nicht immer sicher zu entscheiden sein. Bei bestehendem Diabetes ist die Galaktoseprüfung natürlich nicht anwendbar.

Der Praktiker wird, abgesehen von der überwindbaren Unbequemlichkeit des Urinsammelns für den Patienten, wohl in der Lage sein, die Galaktoseprobe auch ambulant durchzuführen, da ihm ja meist ein Polarimeter (Multiplikation mit 0,62) zur Verfügung steht. Jedenfalls wird er mit dieser wertvollen Probe einen besseren Einblick gewinnen können als mit vielen anderen Funktionsproben.

Alle übrigen Belastungsproben der Leber stellen meist für den Praktiker Schwierig-

keiten dar weil sie eine mehr oder weniger erhohte Laboratoriumstechnik erfordern Gleichwohl sollen einige von ihnen die fur ihn von allgemeinem Interesse sein konnen erwahnt werden

2 Die *Bilirubinbelastungsprobe* von v *Bergmann Eilbott* ist nur bei anikterischen Lebererkrankungen anwendbar Bei ihr wird der Anstieg und Abfall des Bilirubinspiegels nach intravenoser Injektion von 50 mg kristallisiertem Bilirubin festgestellt Bei Leberparenchymstorungen finden sich entsprechende Erhohungen des Prozentsatzes des Zuwachses an injiziertem Bilirubin in der 4 Std Portion Werte unter 20% werden als negativ solche uber 25% als positiv angesehen Die Probe wird vor allem fur die Ausheilungsformen der Hepatitis und Zustande von latenter Leberschadigung auf Grund ihrer besonderen Feinheit empfohlen Auf theoretische Einwande gegen die Brauchbarkeit der Methode zur Prufung der Bilirubinausscheidung ist aus meiner Klinik von W *Muller* hingewiesen worden Der Wert der sonst durchaus brauchbaren und mit gewisser Kritik wertvollen Probe wird allerdings dadurch eingeschrankt daß sie nur bei Blutwerten unter 2 mg% Bilirubin anwendbar ist

3 Die *Testacidprobe* von *Felix* und *Teske* besteht darin daß oral zugefuhrte p Oxyphenylbrenztraubensaure (Testacid) von der gesunden Leber vollstandig abgebaut wird Bei Leberschaden erscheint ein Teil der Testsaure unverandert im Harn Werden mehr als 8% — 160 mg der Substanz wieder ausgeschieden so ist die oxydative Leistungsfahigkeit der Leber bereits beeintrachtigt Eine Ausscheidung von weniger als 5% 100 mg wird als normal angesehen Ein Nachteil der Methode ist ihre lange Dauer die sich anfanglich auf 3—4 Tage erstreckte Wenn es jetzt auch nach den Angaben von *Kirnberger* und *Bopp* moglich ist sie auf 24 Stunden zu verkurzen so bleibt doch die Probe in ihrer Anwendungsfahigkeit auf die Klinik mit ihren laboratoriumstechnischen Moglichkeiten beschrankt Die Probe erweist sich nach den klinischen Erfahrungen als brauchbar zumal sie weitgehend leberspezifisch *zu sein scheint Die Urteile uber die Probe sind allerdings widersprechend wahrend* einige Autoren wie *Kirnberger* und *Bopp* sie fur wertvoller als z B den Hippursauretest halten halten sie andere wie *Fengefisch* fur entbehrlich weil fast immer einfachere Methoden die gleichen Dienste leisten

4 Die *Hippursauremethode* nach *Quick* bei der Natriumbenzoat verabreicht und nach 4 Stunden die ausgeschiedene Hippursaure bestimmt wird wird von manchen skandinavischen und angelsachsischen Autoren ausnehmend als eine der feinsten Proben geruhmt Lebergesunde sollen in den 4 Stunden 3 0 g mit einer Schwankungsbreite von 15% nach oben und nach unten ausscheiden Eine verminderte Ausscheidung spricht fur einen Leberschaden Die Probe kann auch nach intravenoser Injek*tion ausgefuhrt werden Dabei soll nach Injektion von 2 g Natriumbenzoat innerhalb 1 Stunde nicht weniger als 1 0 g Hippursaure im Harn enthalten sein* Die Leberspezifitat des Hippursauretests ist insofern begrenzt als Nierenstorungen ausgeschlossen werden mussen Weiterhin ist im Gegensatz zu der Ansicht fruherer Autoren (*Quick Adlersberg* u a ) die Leber nicht der einzige Synthetisierungsort der Hippursaure und außerdem ist der Ausfall der Probe abhangig von dem derzeit verfugbaren Angebot an Glykokoll So sind also schon die Grundlagen der Hippursaureprobe schwankend Auch hier wechseln wieder die Ansichten uber die klinische Brauchbarkeit der Probe Wahrend einige Autoren wie *Peters* und *Harmanci* sie fur die Diffe-

rentialdiagnose zwischen *Parenchymikterus und Verschlußikterus* als zu empfindlich ansehen, *Hartmann* sie mit einer eigenen fraktionierten, aber viel zu umständlichen Methode besonders rühmt, halten andere sie für wenig wertvoll Nach meinen eigenen umfassenden Erfahrungen kann ich mich nur dem letzteren Urteil anschließen Für den Praktiker ist die Hippursäureprobe schon wegen der technischen Schwierigkeiten *schwer durchführbar*, wiewohl *Kirnberger* und *Bopp* der Ansicht sind, daß die intravenose Hippursäureprobe ambulant durchgeführt werden kann

5 Die Bestimmung der *Prothrombinzeit unter Belastung mit Vitamin K* kann gelegentlich diagnostische Bedeutung haben Es wird angenommen, daß die Bildung des Prothrombins hauptsächlich in der Leber stattfindet Zur Bildung des Prothrombins bedarf die Leber der Zufuhr an Vitamin K Fehlt dieses durch ungenügendes Angebot aus der Nahrung oder durch gestörte Resorption, so ist die Leber unfähig *Prothrombin* in genügenden Mengen zu bilden Anstatt der direkten quantitativen Bestimmung des Prothrombins erschließt man seinen Gehalt mit der *Bestimmung der Prothrombinzeit* nach *Quick*, die jedoch auch wieder eine spezielle Technik erfordert Werte unter 70% der normalen Prothrombinzeit, die beim Gesunden 13 bis 15 Sek beträgt, sind als pathologisch anzusehen Die Bestimmung der Prothrombinzeit ist jedoch noch nicht als ausschlaggebend für eine Lebererkrankung zu bewerten, weil mannigfache extrahepatische Faktoren, z B bei hämorrhagischen Diathesen oder *Thrombophlebitis, dabei eine Rolle mitspielen Entscheidender ist die Belastung mit* Vitamin K, die von *Koller* mit 80 mg Synkavit als *Vitamin K-Test* angegeben wurde Bei einem Abfall der Prothrombinzeit infolge K Avitaminose kommt bei Zufuhr von Synkavit innerhalb eines Tages eine Normalisierung zustande Ist jedoch der Abfall des Prothrombins durch eine Leberschädigung verursacht, so bewirkt Vitamin K keinen oder einen nur ungenügenden Anstieg der Prothrombinzeit *Bleibt auch nach* 24—48 Std das Prothrombindefizit unbeeinflußt, so handelt es sich um eine schwere *irreparable Leberschädigung Gelingt jedoch eine Normalisierung*, so kann es sich um einen Verschlußikterus handeln oder auch nur um leichte Leberschädigungen wie bei abklingenden Hepatitiden oder beginnenden Lebercirrhosen Manche Autoren messen dem Vitamin K Test aus diesem Grunde eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung für die Unterscheidung zwischen mechanischem Verschlußikterus und hepatischem Ikterus bei Auch *hier sind wieder die Ansichten geteilt während* manche Autoren die Belastungsprobe als ausschlaggebend bezeichnen, sind die *anderen von ihrem* Wert nicht überzeugt Für den Praktiker können nach meiner Erfahrung eine Reihe anderer Proben genau dasselbe leisten

### 3 Fermentproben

Da die Leber nach unseren neueren Erkenntnissen (*Kuhnau*) als Zentralorgan des Stoffwechsels eine ungeheure Zahl von Fermenten der verschiedensten Art produziert ist es verständlich, daß auch auf dem Fermentgebiet eine Anzahl von Fermentproben bekannt geworden ist mit dem Ziel, aus ihrem *Auftreten im Blute* Schlüsse auf die Funktion der Leberzelle zu gewinnen Abgesehen von der meist schwierigen Be*stimmungstechnik haben* bis jetzt aber nur wenige dieser Fermentproben klinische Gebrauchsfähigkeit erlangt Es fallen darunter die alkalische Phosphatase, die Cholin

esterase die Novocainesterase und neuerdings auch die Aldose Zweifellos die stärkste Bedeutung kommt der alkalischen Phosphatase zu weshalb diese als einzige Fermentprobe näher Erwähnung finden soll

Die *alkalische Serumphosphatase* kann nach verschiedenen Methoden bestimmt werden die untereinander gleichwertig sind (*Simmer*) Die Werte nach der Methode von *King Armstrong* oder von *King* werden in Einheiten ausgedrückt und betragen bei normalen Erwachsenen 4—12 E bei Kindern 6—20 E Die Werte nach der Methode von *Bodansky* betragen für Erwachsene 1 5—4 E bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 12 E Nach einer Methode von *Raabe* werden die Werte direkt in Millimoleinheiten anorganischer Phosphor angegeben Die Normalwerte liegen dabei zwischen 0 4 und 2 4 MME Eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht findet sich nicht (*Ruppel* und *Pantlen*)

Der Entstehungsort der Phosphatasen ist noch durchaus unklar Sicher ist daß der Anstieg der Phosphatase beim Verschlußikterus mit dem Phosphatasegehalt der Galle in Beziehung steht Ihr Anstieg im Blute ist offenbar die sekretorische Antwort der Leberzellen auf verschiedene chemische und bakterielle Insulte Unter diesen spielt der Verschluß der Gallenwege die stärkste Rolle neben diesen aber auch entzündliche Erkrankungen der Gallenwege besonders die Cholangitis Wir sehen also einen erheblichen Anstieg bei Verschlußikterus der verschiedensten Genese aber auch mitunter bei Cholangitiden beträchtliche Steigerungen Besonders wichtig ist die Verlaufskontrolle Bei zunehmendem Verschluß der Gallenwege beobachtet man ein kontinuierliches Ansteigen der alkalischen Serumphosphate was besonders bei der Entscheidung zur Vornahme eines chirurgischen Eingriffs höchste Bedeutung erhält Auch bei der cholangiolitischen Form der Hepatitis mit einer intrahepatischen Gallenstauung werden manchmal erhebliche Steigerungen der Phosphatasewerte beobachtet Bei längerdauernden protrahiert verlaufenden Hepatitiden kann es ebenso wie bei manchen Leberzirrhosen oder bei Metastasenleber zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase kommen jedoch erreicht sie kaum je so exzessive Werte wie beim extrahepatischen Stauungsikterus und kehrt fast regelmäßig im weiteren Verlauf in kürzerem oder längerem Zeitabstand wieder auf normale oder nur leicht erhöhte Werte zurück

Auch die alkalische Phosphatase ist nicht ausgesprochen leberspezifisch Im Zusammenhang mit der Tatsache daß die Osteoblasten reichlich alkalische Phosphatase bilden findet sich eine Erhöhung im Blut bei allen mit vermehrter Osteoblastentätigkeit einhergehenden Knochenerkrankungen z B bei osteoblastischen Knochenmetastasen primären Knochensarkomen Ostitis fibrosa *Paget*scher Erkrankung Osteomalacie Rachitis und in bestimmten Stadien der Frakturheilung Wenn also bei Leberkrankheiten gleichzeitig derartige Knochenerkrankungen vorliegen so ist eine Bewertung der alkalischen Phosphatase für die Funktionsbeurteilung der Leber unbrauchbar

Nach *Maclagan* ist für die Differentialdiagnose zwischen hepatischem Ikterus und Verschlußikterus die Gegenüberstellung von Thymoltrübungsprobe und alkalischer Phosphatase besonders wertvoll Bei einem reinen Verschlußikterus fällt die erstere negativ die letztere positiv aus bei einem hepatischen Ikterus umgekehrt Über die Abweichungen von dieser Regel s Abschnitt extrahepatischer Verschlußikterus

eigentliche optische Instrument eingefuhrt wird Fur die Besichtigung der Leber ist *Beckentieflage fur die Milz den rechten Leberlappen* und die *Gallenblase* rechte oder linke Seitenlage erforderlich Man kann auf diese Weise jedoch nicht nur die Leber sondern die ubrigen Bauchorgane besichtigen und sich z B uber die Durchblutungsverhaltnisse des Peritoneums des Netzes uber Metastasenbildung frisch entzundliche oder abgeheilte Adhasionen im Bauchraum usw orientieren

Die makroskopische Besichtigung der Leber stellt einen nicht zu unterschatzenden Vorteil gegenuber der ubrigen Diagnostik dar Mit einem Blick kann man z B die Diagnose einer akuten Hepatitis einer Lebercirrhose oder auch chronisch hepatitischer Veranderungen klaren und Karzinommetastasen oder Veranderungen an der Gallenblase erkennen Besonders wertvoll ist sie fur die Differentialdiagnose zwischen *einer Hepatitis und einem Verschlußikterus an Hand der Farbunterschiede* der Leber Bei einem extrahepatischen Verschluß zeigt sich meist die langerdauernde Gallestauung infolge Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin in einer mehr oder weniger intensiven Grunfarbung der Leberoberflache wahrend diese bei Hepatitis mehr eine rotliche bis rote Farbtonung aufweist wobei allerdings Ausnahmen vorkommen (*Jacobi*) Welche Ursache der extrahepatischen Gallestauung zugrunde liegt laßt sich meist nicht erkennen obwohl manchmal die Art der Gallenblasenfullung oder in besonders gunstig gelegenen Fallen eine Stauung des allerdings selten sichtbaren Choledochus oder eine Vorwolbung in der Gegend des Pankreaskopfes einen Hinweis geben kann Bei solchen Fallen kann eine unter laparoskopischer Sicht ausgefuhrte *Cholangiographie* (s S 208) eine weitere Aufklarung geben Auch die *Portolienographie* (s S 14) kann im Laparoskop unter Sicht des Auges mit Milzpunktion weitaus sicherer und gefahrloser ausgefuhrt werden

## 2 Die gezielte Punktion

Bei der Laparoskopie kann unter Sicht des Auges jede beliebige Stelle der sichtbaren Leber punktiert und ein Leberzylinder zur histologischen Untersuchung der erkrankten Leberpartie gewonnen werden Statt der fruher ublichen Punktionsnadel nach *Roholm* und *Iversen* mit Gewebsaspiration benutzt man neuerdings mit mehr Sicherheit die *Vim Silverman* Nadel die unter Sicht des Auges von einem Assistenten auch wieder unter *Lokalanasthesie an einer geeigneten Stelle der vorderen* Bauchwand eingefuhrt wird Unter laparoskopischer Sicht kann dann die Punktion in dem Leberabschnitt ausgefuhrt werden dessen histologische Untersuchung makroskopisch als krankhaft erkannt und deshalb speziell erwunscht ist In manchen Fallen konnen auch gleichzeitig mehrere Punktionen in verschiedenen Abschnitten ausgefuhrt werden da bekanntlich bei vielen Leberkrankheiten eine Differenzierung verschiedener ungleichmaßig verteilter Prozesse wichtig sein kann In manchen Fallen kommt es zu keiner Blutung aus dem Lebergewebe *Tritt eine solche auf so kann* sie durch Auftraufeln oder direktes Eingehen in die Punktionsoffnung mit Thrombinlosungen z B Alexan unter Sicht des Auges leicht und in Kurze gestillt werden *Eine ernste Gefahr durch* Blutung kommt so gut wie gar nicht in Betracht Handelt sich es jedoch um einen extrahepatischen Verschlußikterus mit Gallenstauung so wird allgemein vor einer Punktion gewarnt (*Gallison* und *Skinner Kuhn* u a) weil

durch Eröffnung eines gestauten Gallenkanälchens ein Austritt von Galle in die Bauchhöhle droht und ein Choloskos mit anschließender Peritonitis auftreten kann

Bei entsprechender Technik und Übung in Laparoskopie und gezielter Punktion kommt es höchst selten zu Komplikationen In den anschließenden 2—3 Tagen nach dem Eingriff klagen viele Patienten über ein Druckgefühl in den Schultern bis die Reste der Luft im Bauchraum resorbiert sind Ein gelegentlich auftretendes Hautemphysem bringt manchmal vorübergehende Belastigung ganz selten verursacht ein Mediastinalemphysem bedrohliche Zustände Nach *Wenderoth* kommt es durch Einreißen von Adhäsionen am oberen Peritonealüberzug und Übertritt der Luft in den Thoraxraum zustande

Kontraindikationen der Laparoskopie sind ausgedehnte Adhäsionen die die Anlage eines Pneumoperitoneums verbieten schwere Herzinsuffizienzen schwerer Marasmus und Blutungsneigung

### 3 Die blinde Punktion

Die sog blinde Punktion ist in den angelsächsischen und romanischen Ländern noch immer die Methode der Wahl während sie bei uns meist durch die gezielte *Punktion ersetzt wurde und nur noch in Ausnahmefällen angewandt wird* wenn z B ausgedehnte Adhäsionen eine Laparoskopie unmöglich machen Es wird dabei gewöhnlich in der Axillarlinie im 9 Interkostalraum eingegangen und die Leber nach Durchstoßen des Zwerchfells bei Atemstillstand in starker Inspiration punktiert Bei starken Vergrößerungen der Leber kann auch unterhalb des rechten Rippenbogens von vorne punktiert werden

Die Nachteile dieser Art von Leberpunktion liegen darin daß man nicht mit Sicherheit die wirklich krankhaften Partien der Leber übersehen und insofern nur gewisse Mutmaßungen aus dem histologischen Befund gewinnen kann zumal von pathologisch anatomischer Seite der Methode der Vorwurf gemacht wird daß der gewonnene Leberzylinder zu klein ist um einen genügenden Überblick bei ungleich verteilten Krankheitsprozessen zu gewähren In 10—30% der Methode kommen Versager vor indem kein Zylinder zu erhalten ist weil das Organ ausweicht oder der Punktionsnadel Widerstand leistet ein Umstand der bei der gezielten Punktion sicher zu vermeiden ist

Weiterhin aber ist die blinde Punktion ohne Sicht und Führung des Auges keineswegs gefahrlos Wenn auch die Mortalität neuerdings nur auf 0 28—0 35% veranschlagt wird kann es doch zu Blutungen oder galliger Peritonitis kommen die vermieden werden könnten wenn man die Beschaffenheit der Leber übersieht

# III. Die akute Hepatitis

Unter dem Begriff der akuten Hepatitis fassen wir alle jene Krankheitsbilder zusammen bei welchen es unter den verschiedensten *atiologischen Umstanden* zu einem akuten Entzundungszustand der Leber kommt Nicht nur das Hepatitisvirus in seinen zwei verschiedenen Formen sondern auch andere Viruserkrankungen wie die infektiose Mononucleose oder das Gelbfieber und andere konnen zu demselben Zustandsbild fuhren Eine Hepatitis kann weiterhin auftreten durch toxische Einwirkungen von Bakterien Spirochaten oder Protozoen *bei einer Reihe von Infektions*krankheiten oder durch endogene Toxinwirkung bei Thyreotoxikose Verbrennungen oder Hyperthermie schließlich auch durch exogene Schadlichkeiten infolge chemischer Agenzien als toxische Hepatitis

Wahrend im angelsachsischen Schrifttum alle diese verschiedenen atiologischen Faktoren unter dem klinischen Begriff der Hepatitis *zusammengefaßt werden besteht* im deutschen Schrifttum immer noch die Tendenz zwischen Hepatitis und Hepatose zu unterscheiden Die Begrundung einer solchen Zweiteilung liegt nicht auf klinischem Gebiete sondern lediglich auf dem der pathologischen Anatomie Diese Nomenklatur ist schon alten Datums und auch *Kalk* halt in seiner neuesten Einteilung der Leberkrankheiten noch immer an dem Begriff der Hepatose fest

Tatsachlich findet man bei der pathologisch anatomischen Untersuchung die heutzutage bei der haufig moglichen Untersuchung der durch Biopsie gewonnenen Leberpunktate in großerem Ausmaße als fruher geschieht je nach dem Stadium der Erkrankung in dem die bioptische Untersuchung erfolgte sowohl entzundliche wie degenerative Veranderungen im Lebergewebe Die entzundliche mesenchymale Reaktion an den Kapillaren den Kupfferschen Sternzellen oder den indifferenten Bindegewebszellen kann das eine Mal weit im Vordergrund stehen ein anderes Mal sind *aber diese Veranderungen kaum mehr oder nur angedeutet vorhanden wahrend die* degenerativen Erscheinungen an den Parenchymzellen der Leber das Bild beherrschen Aus den Erfahrungen in den Fruhstadien der sicher entzundlich bedingten Virushepatitis (*Voegt*) haben wir gelernt daß die entzundlichen Veranderungen an den Kapillaren im Sinne einer Kapillaritis das Primare darstellen aber sekundar *sich in unterschiedlichem Ausmaß degenerative Parenchymveranderungen* hinzu gesellen und daß diese sogar uberwiegen konnen Untersuchen wir eine solche Leber histologisch in einem spateren Stadium so konnen diese degenerativen Prozesse ein solches Ausmaß angenommen haben daß man zumal wenn die entzundlichen Veranderungen schon abgeklungen sind fuglich pathologisch anatomisch nicht mehr von *einer Hepatitis* sondern von einer Hepatose sprechen kann Der pathologische Anatom kann das Bild nur nach dem jeweiligen Zustand definieren Der Kliniker und der Arzt am Krankenbett werden aber das ganze Verlaufsbild ubersehen und nach klinischen Gesichtspunkten den *Begriff einer Hepatitis definieren wollen Siegmund* der sich besonders eingehend mit der pathologischen Anatomie der Hepatitis beschaftigt hat ist der Ansicht daß es fur den pathologischen Anatomen unmoglich ist eine Aussage uber die Atiologie einer Hepatitis zu machen Noxen der verschiedensten Herkunft sowohl enteral wie parenteral wirksame Toxine durch ein Virus oder

Bakterien verursacht aber auch abakteriell n sd ( on en dasselbe Bild wie die Hepatitis epidemica hervorrufen

*Bergmann* hat schon immer darauf h n n strenge Scheidung zwischen entzundlichen und degenerativen P di Trennung in Hepatitis und Hepatose ermoglichen schon deshalb ur is al en d esen akuten Zustanden fließende Übergange bestehen D Hepatitis und Hepa tose verliert nach ihm vor allem fur die kl e se an Wert und kann keine Allgemeingultigkeit beanspruchen aus diesem Grunde

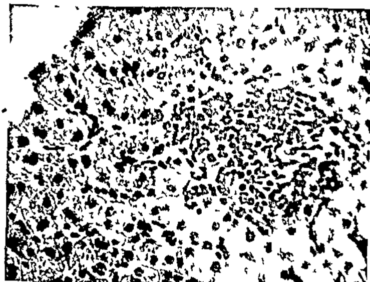


Abb 12 Herdformige Reaktion bei infektioser Mononukleo e Vergr 1 200 Farb H E

mit seinem ubergeordneten Begriff der Hepatopathie das Problem zu umgehen und sprach von einer akuten ikterischen diffusen Hepatopathie Dieser Begriff ist aber nach den heutigen Kenntnissen zu verwaschen und nicht scharf umrissen Wenn wir die klinischen Gegebenheiten in den Vordergrund stellen — und dies wird bei der Besprechung der Klinik der Hepatitis deutlich genug in Erscheinung treten — so mussen wir feststellen daß das klinische Bild wie es sich dem Arzt am Krankenbett bietet unabhangig von der jeweiligen Ätiologie bei allen diesen Krankheitsbildern weitgehend identisch ist Obwohl wir das jeweilige pathologisch anatomische Zu standsbild im Verlaufe der Krankheit und die Unterscheidung ob mehr entzund liche oder mehr degenerative Prozesse vorherrschen nicht unterschatzen werden wollen wir uns auch vor einer Überschatzung dieser Feststellungen huten weil sie fur die klinischen Belange speziell auch im Hinblick auf die therapeutischen Maß nahmen nicht wesentlich sind Wir werden also klinisch diese akuten Krankheits

zustande unter dem Allgemeinbegriff der *akuten Hepatitis* zusammenfassen und die pathologisch-anatomischen Unterschiede als Schattierungen eines einheitlichen Krankheitsbildes werten, welcher Ätiologie sie auch sein mögen.

Neuerdings haben uns gerade die pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Lebercirrhosen gelehrt, daß es auch umschriebene *herdförmige Entzündungserscheinungen* in der Leber bei bestimmten Infektionskrankheiten gibt. Die Typhusknötchen in der Leber bei Typhus abdominalis, die schon lange bekannt sind, gehören in diese Reihe. Vor allem sind solche Befunde einer herdförmigen Hepatitis bei der infektiösen Mononucleose und bei Brucellosen gefunden worden. Ein derartiges Bild zeigt Abb. 12 bei einem Fall von akuter Mononucleose. Man findet dabei ein ausschließliches Befallensein der mesenchymalen Bestandteile bei Fehlen oder nur geringfügigem Vorhandensein von Störungen des Leberparenchyms. *Kalk* spricht von Hepatitis granularis. Ähnliche knötchenförmige Einlagerungen findet man zudem bei verschiedenen anderen Krankheiten, die sich unter anderem in der Leber manifestieren. Am bekanntesten sind miliare Tuberkelknötchen und damit zusammenhängend Granulombildungen bei Tuberkulose (*Haex* und *van Beek*), weiterhin Knötchenbildungen bei *Boeck*scher Krankheit (*Bock*, *Oldershausen* u. *Oldershausen*). Solche Veränderungen dürfen nicht verwechselt werden mit den sog. „Restknötchen", die sich noch längere Zeit nach Abklingen einer akuten Hepatitis bei histologischer Untersuchung nachweisen lassen. Derartige im Lebergewebe bei pathologisch-anatomischer Durchsicht auffindbare herdförmige oder knötchenartige Bildungen machen für gewöhnlich keinerlei klinische Erscheinungen. Sie sind nur histologisch nachzuweisen und sind auch neuerdings erst entdeckt worden, seitdem histologische Befunde routinemäßig erhoben werden.

Die Frage, ob sich aus solchen herdförmigen Prozessen im weiteren Verlauf eine diffuse Hepatitis entwickeln kann, ist noch nicht sicher entschieden. Beobachtungen, daß z. B. bei der infektiösen Mononucleose eine chronische Hepatitis oder sogar eine Cirrhose nach Jahren zu finden ist, würden in diesem Sinne sprechen. Allerdings sind die Beobachtungen über den Verlauf solcher Entzündungsprozesse noch zu kurzfristig, als daß sie bindende Schlüsse in dieser Richtung zuließen.

## A. Die verschiedenen Formen der Hepatitis

Wir wenden uns nun den einzelnen ätiologischen Faktoren zu, die zu einer akuten Hepatitis führen. Im Vordergrund steht die eigentliche Virushepatitis, die nach den Erfahrungen der Kriegs- und Nachkriegszeit bestimmt die beherrschende Rolle spielt. Bei den übrigen bakteriellen und abakteriellen Hepatitiden ist immer die Frage, ob neben einer Toxinwirkung durch die Grundkrankheit nicht eine Mischinfektion mit dem Hepatitisvirus vorliegt. Wir haben z. B. während des zweiten Weltkriegs in einer bestimmten Phase des Krieges zahlreiche Fälle von Malaria gesehen, die gleichzeitig mit Leber- und Milzschwellung sowie Ikterus erkrankt waren, so daß es nahelag, eine Hepatitis nach Malaria anzunehmen. Tatsächlich lag eine Mischinfektion vor, die gleichzeitig mit Malaria eine von dieser unabhängige Virushepatitis vereinte. Die Trennung solcher Mischinfektionen nach ätiologischen Gesichtspunkten kann manchmal ungeheuer schwierig sein, zumal uns auch die pathologische Anatomie

keine Handhabe geben kann In manchen Fallen konnen epidemiologische Zusammen hange eine Klarung bringen aber nicht selten lassen uns auch sie im Stich so daß eine Klarung unmoglich erscheint

## 1 Die Virushepatitis

Die Virushepatitis kommt in zwei verschiedenen Formen vor 1 die epidemische Hepatitis und 2 die hamatogene Virushepatitis Die beiden Formen die sich in ihrem klinischen Bild wie auch ihrer Verlaufsform durchaus gleichen unterscheiden sich nur durch gewisse immunologische und bakteriologische Besonderheiten besonders aber durch Verschiedenheiten der Inkubationszeiten Man nimmt an daß verschie dene Virusarten dabei in Frage kommen *Stokes* hat folgende Unterscheidungsmerk male angegeben wobei das Virus der epidemischen Hepatitis als Virus A (IH = Infect ious Hepatitis) das Virus der hamatogenen Virushepatitis als Virus B (SH — Serum Hepatitis) bezeichnet wird

Tab I Unterschiede der Hepatitis Virusarten nach *Stokes*

| | Virus A (IH) | Virus B (SH) |
|---|---|---|
| Gekreuzte Immunitat | ? | Ø |
| Prophylaxe durch Gamma Globulin | + | Ø ? |
| Virus im Stuhl | + | Ø |
| Inkubation (Tage) | 20—30 | 60 90 |
| Ubliche Altersgrenze | unter 30 Jahren | Alle Alters klassen |
| Blut Virustrager | Ø ? | + |
| Haut Test | + | ± |

Wir werden im Laufe unserer Erorterungen nochmals auf diese einzelnen Punkte zuruckkommen mussen

### a) Die epidemische Hepatitis

Die epidemische Hepatitis ist wie der Name schon sagt eine epidemisch auf tretende infektiose Viruserkrankung Diese Erkenntnis hat sich erst wahrend des zweiten Weltkrieges und in der Nachkriegszeit so recht durchgesetzt nachdem uberall in der ganzen Welt ungeheure Epidemien beobachtet wurden und man mit Fug und Recht von einer Pandemie der epidemischen Hepatitis sprechen konnte Aber schon fruher und auch schon in fruheren Jahrhunderten — Berichte daruber stammen schon vom Jahre 759 durch den heiligen Bonifatius — meist in Kriegszeiten war ein gehauftes Auftreten von Gelbsuchtsfallen bekannt Auch im ersten Weltkrieg wurden Gelbsuchtsepidemien beobachtet und nach dem ersten Weltkrieg ging damals schon eine Welle von Epidemien durch viele Lander Zwischen den beiden Kriegen wurden immer wieder kleinere Epidemien allerorts beschrieben Hauptsachlich traten solche Epidemien auf in Kasernen Schulen Kinderheimen oder geschlossenen Ort schaften also immer dann wenn Zusammenwohnen und Anhaufung vieler Men

### b) Die hämatogene Hepatitis

Die hämatogene Hepatitis oder Serumhepatitis, im angelsächsischen Schrifttum als homologous serum hepatitis — ein schwer ins Deutsche übersetzbarer Ausdruck —, in nordischen Ländern als Inokulationshepatitis bezeichnet, wird als eine besondere Krankheitseinheit neben der epidemischen Hepatitis und als zweite Viruserkrankung betrachtet Man hat schon lange die Beobachtung gemacht, daß bei Impfungen mit Vakzinen, die menschliches Serum enthalten, oder nach serienmäßigen intravenösen Injektionen von Rekonvaleszentenserum, z B für die Masern oder für Gelbfieber und andere, *gehäufte Fälle von Gelbsuchtserkrankungen aufgetreten sind* Besonders war beim amerikanischen Heer ein solches gehäuftes Auftreten beobachtet worden, seitdem in vermehrtem Maße von Bluttransfusionen Gebrauch gemacht worden war Daß beim deutschen Heer wie auch in der Nachkriegszeit in Deutschland verhältnismäßig selten oder gar nicht solche Transfusionshepatitiden zur Beobachtung kamen, erklärt sich einfach aus der Tatsache, daß bei uns Blutübertragungen nur von Einzelspendern erfolgten In den angelsächsischen Ländern herrschte dagegen die Gepflogenheit, in den Blutbanken sogenannte Pools zu verwenden, in denen Blut von teilweise 500—1000 Blutspendern gesammelt wurde, aus denen die einzelnen versorgt wurden Es war dadurch erklärbar, daß, wenn schon ein einziger Spender von den tausend mit dem Hepatitisvirus infiziert war, der ganze Pool die Erreger beherbergte

Dabei zeigte sich nun, daß die *Inkubation* einer solchen hämatogen, also durch Vakzine oder Transfusionen, übertragenen Hepatitis wesentlich länger ist als bei der epidemischen Hepatitis Sie wird im allgemeinen auf 70—140 Tage, in der oben wiedergegebenen Tabelle von *Stokes* auf 60—90 geschätzt, beträgt also über das Doppelte mehr als bei der epidemischen Hepatitis Gerade dieser Unterschied der Inkubationszeiten ist das, was klinisch das Vorliegen einer hämatogenen Hepatitis gegenüber einer epidemischen beweist oder vielmehr den Verdacht darauf erweckt Andere Kriterien sind dem Arzt am Krankenbett nicht verfügbar Das klinische Bild stimmt in *allen* Einzelheiten mit dem der epidemischen *Hepatitis überein, selbst der* pathologisch anatomische Befund zeigt keinerlei Unterschiede

Die Erfahrungen mit dem gehäuften Auftreten einer hämatogenen Hepatitis haben eine zweite Möglichkeit für die Entstehung einer solchen Krankheit ergeben, wenn infolge *ungenügender Sterilisierung von Spritzen und Kanülen* bei parenteraler Injektion das Virus einverleibt wird *Neefe* hat festgestellt, daß zur Übertragung des Virus schon minimale Mengen von 0,1 ccm oder weniger Blut eines Virusträgers *genügen Da bei Einspritzungen durch Sogwirkung so kleine Blutmengen* leicht in die Kanüle eindringen können, ist bei ungenügender Desinfektion die Gefahr groß, bei Wiederverwendung der Kanüle Gesunde zu infizieren Bei ungenügender Reinigung können im Spritzenkonus ebenfalls kleinste Partikelchen von Blutresten stehenbleiben (*Stockmann*), die genügen, um das Virus zu übertragen, das sich hier lange infektiös zu halten vermag Besonders groß ist die Gefahr, wenn bei Impfungen immer wieder dieselbe Spritze mehrmals oder dauernd benutzt wird

Die Gefahr einer solchen Übertragung auf dem Blutwege besteht immer dann wenn das Blut eines Virusträgers in offene Wunden kommt Das betrifft meistens

Ärzte Pflegepersonal oder technische Assistentinnen Man wird also zweckmäßig bei blutigen Eingriffen z B Aderlaß oder Blutentnahme bei einem Hepatitiskranken, Gummihandschuhe tragen lassen Für Blutentnahmen zu diagnostischen Zwecken haben sich die früher üblichen Schnepper oder Frankeschen Nadeln als durchaus ungeeignet erwiesen da sie schlecht zu sterilisieren sind Man verwendet jetzt Stahlfedern die nur zu einmaligem Gebrauch dienen

Die Sterilisierung durch chemische Desinfizientien oder Alkohol genügt nicht um das Virus unschädlich zu machen Von amerikanischen und deutschen Autoren wird Trockensterilisation bei 160° für erforderlich gehalten Ich glaube daß man — neben der Sterilisation — vor allem auch auf eine gründliche *mechanische* Reinigung der Spritzen und Kanülen Wert legen muß Besteht die Möglichkeit einer Trockensterilisierung bei 160° nicht so ist — auch nach ausgedehnten eigenen Erfahrungen — die von *Borensztejn* angegebene Methode sehr brauchbar (*Berg Martini*)

Dabei wird folgendermaßen vorgegangen Nach der Injektion wird die Spritze unter fließendem Wasser kräftig durchgespült dann mit Seifenwasser nachgewaschen für 3 Min in destilliertes Wasser gelegt dann in eine 5proz Carbolsäurelösung gebracht wieder unter fließendem Wasser durchgespült und schließlich 20 Min im Sterilisator gekocht Die Kanülen lassen sich ebenso behandeln nachdem das Ansatzstück mit einem Wattebausch mechanisch gereinigt wurde

Neben der Möglichkeit der Übertragung einer Hepatitis auf hämatogenem Wege muß aber immer noch die Möglichkeit einer Übertragung von echter Hepatitis epidemica auf den üblichen Infektionswegen beachtet werden Es ist übertrieben jeden Fall von Hepatitis bei dem im Verlauf der letzten 6 Monate eine Blutentnahme Impfung Transfusion oder sonst ein entsprechender ärztlicher Eingriff vorgenommen wurde als hämatogene Hepatitis zu bezeichnen

Für die Auslösung des *Salvarsan Ikterus* wurde früher eine toxische Wirkung des Salvarsans angeschuldigt Später neigte man mehr zu der Auffassung daß der Salvarsan Ikterus nichts anderes sei als eine Hepatitis epidemica wobei es infolge der durch Lues und Salvarsan geschädigten Leber zum Angehen der Infektion käme Von *Bigger* und *MacCallum* wurde dann die Ansicht vertreten daß es sich dabei um eine hämatogene Hepatitis handle Diese Anschauung wurde sehr unterstützt als es sich zeigte daß durch verbesserte Desinfektion von Spritzen und Kanülen die Erkrankungsziffer an Salvarsan Ikterus wesentlich reduziert werden konnte

Ähnliche Verhältnisse liegen vor beim Auftreten eines Ikterus bei Kranken die an einem *Diabetes mellitus* leiden Auch hier ist ja anläßlich der häufigen Blutentnahmen und der Insulininjektionen durchaus die Gelegenheit zur Übertragung einer hämatogenen Hepatitis gegeben Man sollte aber auch die reichlich vorhandene Möglichkeit einer Kontaktinfektion mit epidemischer Hepatitis in den Diabetikerambulanzen nicht übersehen (*Droller*)

## 2 Die toxische Hepatitis

### a) Durch toxische Eiweißzerfallsprodukte

Daß durch *toxische Eiweißzerfallsprodukte* eine Schädigung der Leber hervorgerufen werden kann konnte schon *v Bergmann* mit seinen Schülern nachweisen Man muß dabei auch an allergische Vorgänge denken indem unter der Giftwirkung

Arcanol, Leukotropin, Artamin, Iriphan, Radiophan, Opolen, Finarthrin compos, Ikterosan. Bei der *guten antirheumatischen Wirkung des Atophans* ist gegen eine kurze stoßweise Anwendung von nicht mehr als 2,0 g täglich für die Dauer von 2—3 Tagen und Einlegen einer Pause von 8—10 Tagen *nichts einzuwenden, es sollte* aber nicht fortlaufend in höheren Dosen gegeben werden.

In den ersten Jahren der *Sulfonamid*behandlung wurden des öfteren toxische Hepatitiden beobachtet. Das Bild hat sich aber durch die Entwicklung der neueren Sulfonamide entscheidend gebessert, denn obwohl die Sulfonamide in den letzten Jahren bei einer Unzahl von Kranken zur Anwendung kamen, wurden offenbar direkte Leberschädigungen nicht mehr beobachtet. In diesem Sinne spricht auch die erfolgreiche Anwendung der Sulfonamide bei der Cholangitis, bei der doch oftmals als Komplikation ein Leberparenchymschaden besteht. Ähnlich ist die Sachlage bei *der Anwendung der Thiouracile*. Obwohl doch die Thyreotoxikosen häufig mit einer Leberschädigung einhergehen, habe ich bei der Thiouracilbehandlung meines großen *Materials an Thyreotoxikosen nie eine toxische Hepatitis gesehen, die ursächlich auf* die thyreostatischen Stoffe zurückzuführen gewesen wäre.

Eine besonders häufige Ursache des Auftretens einer toxischen Hepatitis *sind Pilzvergiftungen*. Hier kommen vor allem der Knollenblätterschwamm (Amanita phalloides) und die giftige Lorchel (Helvella esculenta) in Frage.

## B. Das klinische Bild der akuten Hepatitis

Unabhängig von der Ätiologie einer Hepatitis beginnt die akute Form anikterisch. Das Auftreten eines Ikterus ist jedesmal schon ein Spätsymptom, allerdings eines, das mit seinem in Erscheinung treten die Diagnose mit einem Schlag klärt. Auch für den Patienten selbst ist es eine bis zu einem gewissen Grade beruhigende Erklärung, wenn er vor dem Spiegel sieht, daß er gelb geworden ist, oder von seiner Umgebung *darauf aufmerksam gemacht wird. Er erinnert sich daran, daß er sich in den letzten* Tagen und Wochen nicht wohl gefühlt hatte, und kann mit dem Auftreten der *Gelbsucht* diese Beschwerden mit einem Male mit seiner Leber in Beziehung bringen. Wenn es auch vorkommt, daß ein Patient von einem Tag zum anderen gelb wird, aus angeblich völligem Wohlbefinden heraus, so müssen wir doch annehmen, daß die eigentliche Leberentzündung schon unbemerkt wenigstens einige Tage vorausgegangen ist. Dies geht unter anderem auch daraus hervor, daß wir im Lauf von Epidemien Formen von Hepatitis sehen, die ganz anikterisch *verlaufen*, in *denen es auch* beim späteren Verlauf nicht zum Auftreten eines Ikterus kommt. Man hat sogar das Auftreten von solchen anikterischen *Hepatitiden für häufiger als* von ikterischen gehalten. Wenn man sich allerdings nicht an die manifeste ikterische *Hautfarbe hält, sondern* den Bilirubingehalt des Blutes zum Kriterium macht, so schränkt sich die Zahl der Fälle von anikterischer Verlaufsform um einiges ein. Auch dies zeigt wieder deutlich, daß der tatsächliche Beginn der akuten Hepatitis nicht mit dem Auftreten des Symptoms „sichtbarer Ikterus“ zusammenfällt.

## 1 Das Inkubationsstadium

In vielen Fallen kann man namlich ein mehr oder minder deutliches *Inkubationsstadium* beobachten Wir konnen 3 verschiedene Formen dieses Stadiums unterscheiden Das haufigste ist das *gastrointestinale* Stadium das im Prinzip schon deutliche hepatotoxische Zuge aufweist Die Kranken werden inappetent klagen uber Vollegefuhl im Leib Brechneigung auch manchmal uber Durchfalle oder Obstipation Dazu kommen Beschwerden uber Mudigkeit Unlust Leistungsnachlaß Kopfschmerzen und Stimmungsschwankungen *Leibowitz* hat behauptet daß Widerwille gegen Rauchen ein untrugliches Zeichen einer beginnenden Hepatitis sei Ich habe d es bei manchen meiner Hepatitiskranken festgestellt aber auch manche gefunden die am Anfang unentwegt weiterrauchen und nur im schwersten Hohestadium die Z garre weglegen Im ubrigen ist aber der Widerwille gegen das Rauchen bei so vielen anderen Krankheiten zu beobachten daß man ihn nicht zu einem differentialdiagnostischen Merkmal machen kann Wenn wir in einem solchen Stadium den Patienten untersuchen konnen ist die Leber schon vergroßert zu fuhlen Ja manchmal kann der Druck der geschwollenen Leber im Vordergrund stehen selbst bei zunehmender Leberschwellung zu Kol ken fuhren die den Verdacht auf eine Gallenblasenerkrankung nahelegen Allerdings schutzt gegen den voreiligen Entschluß zur Operation das genaue Abwagen der diagnostischen Gegebenheiten Der Patient ist vielfach geneigt die Ursache seiner Gelbsucht auf den Genuß irgendeines Lebensmittels zuruckzufuhren besonders auf Fleisch oder fette Speisen In der Tat ist eine Überempfindlichkeit fur Fett vorhanden welche aber nicht als ursachlich aufzufassen ist sondern schon ein Anzeichen der beginnenden hepatotoxischen Storung ist d e einen Widerwillen gegen Fett jeder Art im Gefolge hat Dieses Symptom des Widerwillens und der Unvertraglichkeit spezieller Speisen ist jedenfalls nicht in dem Sinne als beweisend anzusehen daß es sich ursachlich um einen katarrhalischen Ikterus handelt denn es kann ubiquitar bei jeder Form von Hepatitis ja auch der nachgewiesenen Virushepatitis vorkommen

Die zweite Form des Inkubationsstadiums einer Hepatitis ist die *rheumatisch e* Es kommt Tage ja eventuell schon Wochen vor dem Auftreten der Hepatitis zu diffusen rheumatischen Beschwerden die sich teils in unbestimmten rheumatisch neuralgischen Schmerzen in den verschiedensten Muskelgruppen außern und die teils auch in einer polyarthritischen Form vorkommen konnen allerdings meist nicht mit ausgesprochener Schwellung der Gelenke sondern nur mit Schmerzempfindungen bei Bewegungen Die Kranken laufen unter der Diagnose einer akuten rheumatischen Erkrankung und werden auch meist mit antirheumatischen Mitteln behandelt bis der Ikterus zum Vorschein kommt und die Diagnose klart Mit dem Eintritt des Ikterus verschwinden meist die rheumatischen Beschwerden ich habe auch Falle gesehen die noch in der ikterischen Phase uber rheumatische Beschwerden klagten Dann ist es manchmal schwierig zu entscheiden ob nicht doch zwei Krankheiten sich uberlagern die Hepatitis und die rheumatische Erkrankung Dabei ist die langere Anamnese ausschlaggebend Das rheumatische Inkubationsstadium setzt akut ein und halt nicht so lange an Manche Autoren wie *Schmengler* fassen ja die Beziehung der Leber zur rheumatischen Erkrankung enger und nehmen an daß auch eine akute

Hepatitis auf rheumatischer Grundlage entstehen kann Das rheumatische Vorstadium kann damit nicht in Beziehung gebracht werden, schon weil es sich um ein kurzes und vorubergehendes Stadium handelt, das keine eigentliche Beruhrung mit dem akuten und chronischen Geschehen des rheumatischen Formenkreises hat, da nach Abklingen der Hepatitis keine Erscheinungen in dieser Richtung zuruckbleiben Dieses rheumatische Vorstadium kommt sowohl bei der epidemischen Hepatitis wie bei der hamatogenen vor, ja ist selbst bei toxischen Hepatitiden beobachtet worden (*Martini*, *Epping* und *Schleuss*) Vielfach wird dieses Auftreten rheumatischer Beschwerden als allergisch gedeutet (*Altenburger* und *Ley*, *Epping*)

*Die dritte Form* des Inkubationsstadiums der Hepatitis geht mit Erscheinungen eines *katarrhalischen Infekts* einher Es bestehen Erscheinungen einer *Grippe* oder auch einer *Angina*, zeitweise kann nur ein Katarrh der oberen Luftwege nachzuweisen sein oder auch der Verdacht auf eine Pneumonie oder Bronchopneumonie bestehen, ohne daß sich dieser im weiteren Verlauf bestatigt

Nun ist es aber nicht so, daß immer eine solche Form des Inkubationsstadiums gesondert vorkommt, sondern es finden sich Übergange In einem Fall meiner Beobachtungen konnte ich sogar die drei Formen ineinander ubergehen sehen erst das katarrhalische Stadium, *dann rheumatische Beschwerden und schließlich vor* Auftreten des eigentlichen ikterischen Stadiums gastrointestinale Beschwerden Man kann sagen, daß dieses Inkubationsstadium einmal langer, einmal kurzer, bei jedem akut *Hepatitiskranken* vorkommt *Selten sieht man Kranke, die aus* vollem Wohlbefinden heraus mit Gelbsucht erkranken Und selbst in Fallen, die symptomlos verlaufen zu sein schienen, deckt doch noch die genaue Erhebung der Anamnese auf, daß die eine oder andere Beschwerde bestand

In einem Teil der Falle tritt unabhangig von der Form des Prodromalstadiums *Fieber* auf Allerdings wird in der Mehrzahl der Falle nicht gemessen, so daß zum mindesten geringe Temperaturschwankungen der Aufmerksamkeit entgehen Manchmal geht das Fieber den Beschwerden voraus und ist schon abgeklungen, wenn die Patienten beginnen, sich unwohl zu fuhlen, manchmal geht das Fieber auch parallel mit den Beschwerden und hort erst auf, wenn der Ikterus zum Vorschein kommt In seltenen Fallen besteht aber auch Fieber noch ziemlich lange im ikterischen Stadium *In* Abb 13 sind verschiedene Fiebertypen wiedergegeben Verhältnismäßig haufig zeigt der Fieberverlauf die typische Sattelform der Viruserkrankungen, bei dem einem ersten Gipfel eine Periode von 1—2 Tagen Fieberfreiheit folgt und dann wieder ein *zweiter Anstieg eintritt, oder* ist ein zweiphasiger Fieberverlauf zu beobachten, bei dem die Temperatur wahrend einiger Tage erhoht bleibt und dann im Absinken des Fiebers der Ikterus auftritt In nicht wenigen Fallen ist die Temperaturerhöhung so *minimal, daß sie nur bei genauer Kontrolle* festgestellt werden kann was verstandlicherweise nur unter ganz bestimmten Verhaltnissen der Fall sein kann, z B wenn eine Hepatitis im Verlauf einer anderen Krankheit auftritt, bei der fortlaufende Temperaturkontrolle stattfand

Manche Autoren, wie *Burger* und *Siede*, glauben aus dem Vorhandensein bzw Fehlen von Fieber differentialdiagnostische Schlusse ziehen und einen Icterus catarrhalis von einer epidemischen Hepatitis unterscheiden zu konnen Wie ich mit *Wagner* an einem großen Krankenmaterial feststellen konnte, trifft das nicht zu Das Fieber

Abb 13 Verschiedene Fiebertypen bei Hepatitis

ist kein diagnostisches Unterscheidungsmerkmal. Selbst bei anderen Hepatitisformen im Anschluß an Virus- oder bakterielle Erkrankungen, ja auch bei toxischen Hepatitiden können solche Fiebererscheinungen auftreten. Es scheint sich also um eine allgemein gültige Erscheinung zu handeln, die auf die *toxische Beeinflussung der Leber* hinweist.

Der *klinische Untersuchungsbefund* in diesem Prodromalstadium kann noch *weitgehend negativ sein*. Aber nach kurzer Zeit fällt doch schon eine Vergrößerung der Leber auf, wenn auch die Konsistenz der Leber weich ist, wodurch die Palpation erschwert wird. Jedenfalls ist es wichtig, die Lebergröße perkutorisch und palpatorisch im Auge zu behalten, wenn man Verdacht auf eine beginnende Hepatitis hat. Die Leber kann auch in manchen Fällen schon in wenigen Tagen erheblich vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt sein. Die Milz ist im ersten Anfangsstadium noch nicht sicher vergrößert, wird aber meist am Ende des Inkubationsstadiums deutlich fühlbar, so daß auch von dieser Seite her die Diagnose schon gesichert wird, wenn noch kein Ikterus besteht. Der Stuhl ist in diesem Stadium noch unauffällig, es kann sowohl normale Stuhlentleerung wie auch Durchfall oder Obstipation bestehen, ohne daß das irgendwelche Schlüsse zuläßt. Der Urin ist, namentlich wenn Fieber besteht, konzentrierter und weist eine dunkle Farbe auf. Makroskopisch kann noch keine Bilirubinvermehrung im Urin erkannt werden. Es ist jedoch mit feinen Urinproben (z. B. Bariumstreifenmethode) schon in diesem Stadium bei nicht oder nur geringgradiger *Bilirubinerhöhung im Blutserum*, im *Urin Bilirubin* nachzuweisen, da im Anfangsstadium der Hepatitis eine erniedrigte Nierenschwelle für Bilirubin besteht (*Watson*). Dieser Nachweis ist vor allem bei den Fällen diagnostisch wertvoll, die dauernd anikterisch bleiben. Von Wichtigkeit ist aber der Nachweis von Urobilin und Urobilinogen im Urin, der verhältnismäßig früh möglich ist. Der Ausfall der Ehrlichschen Probe und der Probe mit dem Schlesingerschen Reagens ist nicht auf Stercobilin oder Stercobilinogen zu beziehen, sondern auf Urobilin und Urobilinogen (*Baumgärtel, Stich*), was an Hand der Biliviolinprobe im Urin erhärtet wird und wieder zur Sicherung der Diagnose beiträgt. Allerdings ist es wichtig, sich an die wechselnde Ausscheidung von Urobilinkörpern im Laufe des Tages zu erinnern. Die günstigste Tageszeit ist nach der Mittagsmahlzeit zwischen 14 und 16 Uhr, während *die Morgenportion wesentlich weniger gut zur Untersuchung geeignet ist*.

Manchmal kommt es bei der Virushepatitis zu Masern- oder varicellenartigen Exanthemen, auch urticarielle Exantheme kommen vor, gelegentlich auch Conjunktivitiden, *doch wechselt das Auftreten dieser wohl allergisch bedingten Erscheinung sehr mit dem Charakter der Epidemie und ist im ganzen selten*.

Die *Laboratoriumsuntersuchungen* lassen uns *im Stadium der Inkubation* der Hepatitis meist im Stich. Die *Hangersche Probe kann oft frühzeitig schon positiv werden*, unter Umständen auch der Thymoltrübungstest, aber im großen ganzen ist schon deshalb mit einem positiven Ausfall der Labilitätsteste nicht zu rechnen, weil ja doch noch keine schwere und zum mindesten keine *diffuse Schädigung der Leber* vorliegt. Auch die Eiweißverhältnisse des Blutserums zeigen noch keine eindeutige Veränderung. So erübrigt sich auch die Anwendung spezieller Funktionsprüfungen.

Die Dauer des Inkubationsstadiums rechnet man im *allgemeinen auf 7—10 Tage*. Bei schweren toxischen Hepatitiden ist es natürlich sehr kurz und kann nach Stunden

bemessen werden Andererseits wird man einige Wochen andauernde Beschwerden nicht mehr als Prodromalerscheinungen werten können sondern sie als hepatotoxisch bei einer anikterisch verlaufenden Hepatitis auffassen müssen

## 2 Die anikterische Verlaufsform

Es gibt Hepatitiden die das anikterische Stadium nicht überschreiten Es sind Fälle der *anikterischen Hepatitis* die leicht übersehen werden Solche Fälle laufen dann unter den verschiedensten Fehldiagnosen Das jeweilige Symptombild des Inkubationsstadiums gibt dabei den Ausschlag so laufen diese Fälle als Magendarmverstimmung Magenkatarrh Rheumatismus Neuralgie oder auch Grippe und akute Pharyngitis Pneumonie oder Bronchopneumonie usw und werden entsprechend symptomatisch behandelt Wird nicht die Leberbeteiligung beachtet so klagen diese Patienten nach dem Abklingen der Prodromalsymptome vielleicht noch einige Zeit über Müdigkeit und Abgeschlagenheit was als allgemeine Rekonvaleszenzerscheinungen gedeutet wird gehen bald ihrem Beruf nach und halten keine spezielle Lebensweise ein Da es sich zum mindesten anfangs nur um leichte und nicht diffus verlaufende Hepatitiden handelt kann trotz aller Ungunst der Verhältnisse ein Teil der Fälle auch spontan ausheilen Es besteht natürlich aber die große Gefahr daß ein anderer Teil der nicht erkannten Fälle schwelend über Jahre hinweg in ein chronisch entzündliches Stadium übergeht und im späteren Verlauf in die Gruppe der Lebercirrhosen einmündet die in ihrer Ätiologie unklar zu sein scheinen aber doch posthepatitisch zu erklären sind. So bleibt es gerade eine dringende Notwendigkeit auf solche Fälle im Anfangsstadium zu achten in dem sie noch reparabel bleiben Bei einiger Aufmerksamkeit gelingt es meist diese Fälle zu entdecken wenn man nur auf die Art der Prodromalsymptome achtet und sich nicht mit einer belanglosen Diagnose begnügt

Auch die anikterisch verlaufende Hepatitis verläuft nicht symptomlos Es ist immer eine mehr oder weniger starke Vergrößerung der Leber vorhanden wenn auch die Konsistenz der Leber weich bleiben kann und die Oberfläche glatt bleibt Auch die Milz kann palpabel sein wie bei der mit Ikterus einhergehenden Hepatitis ist sie meist vergrößert Es bestehen also im Prinzip die klinischen Erscheinungen vom

in vermehrter Menge festzustellen in der Praxis in einer deutlich roten Verfärbung mit der Aldehydprobe in der Kälte Wenn auch keine Spur eines Hautikterus nachzuweisen ist so ist doch der Bilirubingehalt im Serum meist erhöht allerdings nicht zu Werten bei denen der sichtbare Hautikterus auftritt also nicht bis an die Grenze von 2 0 mg% Die *Hijmans van den Bergh* Reaktion fällt dabei direkt aus Es ist also im Prinzip dasselbe Symptomenbild wie wir es nachher bei dem ikterischen Stadium sehen werden nur graduell abgeschwächt Auch der Ausfall der Funktionsproben zeigt entweder ein normales Verhalten an oder ganz schwach angedeutete Abweichungen indem die eine oder andere Prüfung fraglich bis schwach positiv ausfällt andere aber wieder einwandfrei negativ Es ist also nirgends ein System bei dem

ist kein diagnostisches Unterscheidungsmerkmal. Selbst bei anderen Hepatitisformen im Anschluß an Virus- oder bakterielle Erkrankungen, ja auch bei toxischen Hepatitiden *können solche* Fiebererscheinungen auftreten. Es scheint sich also um eine allgemein gültige Erscheinung zu handeln, die auf die toxische Beeinflussung *der Leber* hinweist.

Der *klinische Untersuchungsbefund* in diesem Prodromalstadium kann noch weitgehend negativ sein. Aber nach kurzer Zeit *fällt doch schon eine* Vergrößerung der Leber auf, wenn auch die Konsistenz der Leber weich ist, wodurch *die Palpation* erschwert wird. Jedenfalls ist es wichtig, die Lebergröße perkutorisch und palpatorisch im Auge zu behalten, wenn man Verdacht auf eine beginnende Hepatitis hat. Die Leber kann auch in manchen Fällen schon in wenigen Tagen erheblich vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt sein. Die Milz ist im ersten Anfangsstadium noch nicht sicher vergrößert, wird aber meist am Ende des Inkubationsstadiums deutlich fühlbar, so daß auch von dieser Seite her die Diagnose schon gesichert wird, wenn noch kein Ikterus besteht. Der Stuhl ist in diesem Stadium noch unauffällig, es kann sowohl normale Stuhlentleerung wie auch Durchfall oder Obstipation bestehen, ohne daß das irgendwelche Schlüsse zuläßt. Der Urin ist, namentlich wenn Fieber besteht, konzentrierter und weist eine dunkle Farbe auf. Makroskopisch kann noch keine Bilirubinvermehrung im Urin erkannt werden. Es ist jedoch mit feinen Urinproben (z. B. Bariumstreifenmethode) schon in diesem Stadium bei nicht oder *nur gering*gradiger Bilirubinerhöhung im Blutserum, im Urin Bilirubin nachzuweisen, da im Anfangsstadium der Hepatitis eine erniedrigte Nierenschwelle für Bilirubin besteht (*Watson*). Dieser Nachweis ist vor allem bei den Fällen diagnostisch wertvoll, die dauernd anikterisch bleiben. Von Wichtigkeit ist aber der Nachweis von Urobilin und Urobilinogen im Urin, der verhältnismäßig früh möglich ist. Der Ausfall der Ehrlichschen Probe und der Probe mit dem Schlesingerschen Reagens ist nicht auf Stercobilin oder Stercobilinogen zu beziehen, sondern auf Urobilin und Urobilinogen (*Baumgartel, Stich*), was an Hand der Biliviolinprobe im Urin erhärtet wird und wieder zur Sicherung der Diagnose beiträgt. Allerdings ist es wichtig, sich an die wechselnde Ausscheidung von Urobilinkörpern im Laufe des Tages zu erinnern. Die günstigste Tageszeit ist nach der Mittagsmahlzeit zwischen 14 und 16 Uhr, während die Morgenportion wesentlich weniger gut zur Untersuchung geeignet ist.

Manchmal kommt es bei der Virushepatitis zu Masern- oder varicellenartigen Exanthemen, auch urticarielle Exantheme kommen vor, gelegentlich auch Conjunktivitiden, doch wechselt das Auftreten dieser wohl allergisch bedingten Erscheinung sehr mit dem Charakter der Epidemie und ist im ganzen selten.

Die *Laboratoriumsuntersuchungen* lassen uns *im Stadium der Inkubation* der Hepatitis meist im Stich. Die *Hangersche* Probe kann oft frühzeitig schon positiv werden, unter Umständen auch der Thymoltrübungstest, aber im großen ganzen ist schon deshalb mit einem positiven Ausfall der Labilitätsteste nicht zu rechnen, weil ja doch noch keine schwere und zum mindesten keine diffuse Schädigung der Leber vorliegt. Auch die Eiweißverhältnisse des Blutserums zeigen noch keine eindeutige Veränderung. So erübrigt sich auch die Anwendung spezieller Funktionsprüfungen.

Die Dauer des Inkubationsstadiums rechnet man im allgemeinen auf 7—10 Tage. Bei schweren toxischen Hepatitiden ist es natürlich sehr kurz und kann nach Stunden

heit anstandslos uberstehen Es kommt ganz auf die Schwere der bestehenden Funktionsstorung an immerhin ist die Dauer des Ikterus manchmal in dieser Richtung entscheidender als die Hohe des Bilirubingehalts Wir werden auf diese Momente noch bei der Besprechung der Verlaufsformen einzugehen haben

Mit dem Einsetzen des Ikterus beginnt in nicht wenigen Fallen ein Umschwung des Allgemeinbefindens Die Erscheinungen des Prodromalstadiums seien es die des gastrointestinalen Beschwerdekomplexes oder auch die des rheumatischen oder katarrhalischen Stadiums sind mit einem Male verschwunden oder lassen wenigstens in den nachsten Tagen nach In anderen Fallen wieder klingen die Beschwerden nur sehr langsam ab oder halten doch allerdings in Ausnahmefallen auch uber betrachtliche Zeiten des ikterischen Stadiums noch an Diese Falle weisen meist einen schweren Verlauf auf und mussen zum mindesten den Verdacht erwecken daß sie zu Komplikationen neigen Auch sieht man derartige Verlaufsformen haufiger wenn die Patienten unvernunftig sind und nicht die erforderliche Bettruhe einhalten Der Appetit kommt vielfach nur zogernd die Patienten klagen noch uber Oberbauchbeschwerden und Vollegefuhl was mit der Leberschwellung zusammenhangen mag Auch wenn die eigentlichen Beschwerden nachgelassen haben macht sich doch vielfach eine starke Mudigkeit und Abgeschlagenheit fur langere Zeit bemerkbar

Die *Leber* ist jetzt maximal vergroßert sie kann bis uber den Nabel reichen Dabei bleibt die Oberflache glatt und auch der Leberrand weist keine Einziehungen auf Die Konsistenz wird mit der Zunahme der Schwellung immer harter und kann im Hartegrad dem Palpationsbefund einer Cirrhose gleichkommen wobei allerdings die gekornte und eingekerbte Oberflache in Wegfall kommt Zugleich ist die vergroßerte Leber auch druckempfindlich Gelegentlich kommt es sogar zu starken kolikartigen Schmerzen die so heftig werden konnen daß man an eine Gallenkolik denken muß Immer wieder werden solche Schmerzattacken die auf die vermehrte Kapselspannung zuruckzufuhren sind differentialdiagnostisch verkannt und unter der Annahme einer Cholelithiasis operiert Die Gallenblase selbst ist aber in diesem Stadium nicht vergroßert sondern nach den laparoskopischen Feststellungen von *Kalk* sogar vielfach schlaff und leer Im Verlauf des Ikterus kann es auch zu Schwankungen der Lebergroße kommen wobei Unterschiede zwischen dem Verhalten des rechten und linken Leberlappens bestehen konnen Auch kann die Druckempfindlichkeit der Leber je nach dem Lappenverhalten verschieden sein

Die *Milz* ist so gut wie immer vergroßert nicht nur bei der Virushepatitis sondern auch bei allen anderen Formen Die Große der Milz kann mit der Lebergroße schwanken manchmal ist sie nur in den ersten Tagen fuhlbar und geht nachher rasch zuruck Die Konsistenz der Hepatitismilz ist deutlich vermehrt und unterscheidet sich durch ihre Harte entscheidend von der Beschaffenheit sonstiger infektioser Milzschwellungen z B bei Typhus In wenigen Fallen kann allerdings auch die Milzschwellung noch langere Zeit bestehenbleiben aber mit Abklingen des Ikterus ist die Milz meist verschwunden

Vielfach wird das Vorkommen von *Lymphknotenschwellungen* diagnostisch im Sinne einer epidemischen Hepatitis gewertet Bei einzelnen Epidemien scheint dies wahrend des zweiten Weltkrieges gelegentlich starker in Erscheinung getreten zu sein aber schon bei der epidemischen Hepatitis ist dies kein haufiges Vorkommnis

Ausfall dieser Prüfungen zu erkennen. Ist man seiner Sache bei diesem nur angedeuteten Symptomenbild nicht sicher, so bringt die bioptische Untersuchung volle Klarheit. Man kann bei der Laparoskopie schon die Schwellung der Leber erkennen, wenn auch die nach *Kalk* für die akute Hepatitis typische Rotfärbung der Oberfläche nicht festzustellen ist. Die Oberfläche der Leber ist noch spiegelnd glatt und zeigt keine Einziehungen. Manchmal kann die verschiedene Beteiligung der Leberlappen einen Hinweis geben für die Ursache des anikterischen Verlaufs, der sich mit dem Wechsel von entzündlichen Partien und noch gesunden Leberabschnitten zwanglos erklärt. Ausschlaggebend bleibt aber die histologische Untersuchung des Leberpunktats, die in Zweifelsfällen die charakteristischen Veränderungen des akuten Stadiums der Hepatitis erkennen läßt, allerdings auch dabei in abgeschwächtem Maße.

### 3. Das ikterische Stadium

Mit dem Auftreten des Hautikterus tritt die akute Hepatitis in ihr zweites Stadium. Genau besehen ist dieses Ereignis nur ein äußerliches Symptom, denn die Krankheit ist ja schon, wie wir gesehen haben, im Verlauf des Prodromalstadiums in vollem Gange, und auch die anikterischen Verlaufsformen sind in allen wesentlichen Einzelheiten zu erkennen. Aber die jetzt zum Vorschein kommende Gelbsucht macht es auch dem Kranken bewußt, daß eine Leberkrankheit vorliegt, wenn er nicht bis dahin schon durch Beschwerden darauf aufmerksam gemacht wurde, daß er krank ist. Man kann zweifellos sagen, daß das Auftreten eines Ikterus ein Zeichen ist, daß eine stärkere diffuse Schädigung der Leber eingetreten ist. Der Ikterus kann schlagartig mit dem Fieberabfall auftreten, er zeigt sich erst an den Skleren und dehnt sich rasch über den Körper aus. Er ist im Gesicht und an der Haut der Brust und des Bauches meist stärker als an den Extremitäten. Er weist am Anfang ein kanariengelbes Kolorit auf, besonders in leichten Fällen, die nur einen angedeuteten Ikterus haben. Nimmt der Ikterus zu, so kommt eine rötlich braungelbe Mischfarbe zustande, der sogenannte *Rubinikterus*, vor allem bei vollblütigen jungen Leuten. Diese Farbtönung des Rubinikterus ist weitgehend charakteristisch für die akute Hepatitis.

Der Grad des Ikterus läßt sich nur genau übersehen, wenn man die Bilirubinbestimmung im Blutserum ausführt. Bis zu einem gewissen Grad läßt sich die Intensität des Ikterus wohl schätzen, aber auch der Erfahrene muß immer wieder zugeben, daß Schwankungen nicht unbeträchtlicher Art übersehen werden können. Die Bilirubinreaktion nach *Hymans van den Bergh*, die anfänglich indirekt oder verzögert ist, wird bald prompt direkt. Nach *Watson* und *Hoffbauer* steigt der 1 Min.-Wert, also der Anteil des direkt reagierenden Bilirubins, rasch hoch und übersteigt den Anteil des indirekt reagierenden Bilirubins. Es liegen also bald die Reaktionsverhältnisse vor, die wir bei dem Stauungsikterus finden. Der Anstieg des Bilirubins erfolgt entsprechend dem Anstieg des Ikterus meist sehr rasch und strebt einem Maximum zu, das bei schwerem Ikterus über 20 mg% betragen kann, aber bei leichtem Ikterus auch schon 3—4 mg% nicht übersteigen kann. Es geht bestimmt nicht an, wie einige Autoren meinen, die Intensität des Ikterus und die Höhe des Bilirubingehalts des Serums zum Maßstab der Schwere des Krankheitszustandes zu machen, denn es gibt auch schwere, toxisch verlaufende Fälle, die mit nur geringem Ikterus einhergehen, und man sieht schwer ikterische, die keine Komplikationen aufweisen und ihre Krank-

in den Leberzellen erklärt wird Dieses Verschwinden der Urobilinkörper im Urin dauert meist nur einige Tage bis der maximale Bilirubinanstieg erreicht ist Es kann aber auch wieder beobachtet werden wenn ein Rezidiv mit neuem Bilirubinanstieg erfolgt Nach dieser Zeit ist aber die *Ehrlich*sche Aldehydprobe wie die *Schlesinger*sche Probe stark positiv Zu diesem Zeitpunkt sind Stercobilin und Stercobilinogen nicht vermehrt sondern nur die Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen (*Stich*) Mit dem Abklingen des Ikterus und dem Abstromen des Bilirubins aus den Geweben kommt es zu einem umgekehrten Verhältnis Jetzt überwiegt die Ausscheidung von Stercobilin und Stercobilinogen während Urobilin und Urobilinogen zurückgehen

Der positive Ausfall der *Ehrlich*schen Probe ist in diesem Stadium nicht mehr als sicheres Zeichen einer Lebererkrankung zu verwerten da mit dieser Probe eine Unterscheidung zwischen Stercobilin und Urobilin nicht möglich ist Fällt die Probe positiv aus so kann es sich um den natürlichen Ausscheidungsvorgang von Stercobilin handeln dem keine krankhafte Bedeutung zukommt und man würde einer Tauschung unterliegen wenn man aus dem positiven Ausfall auf eine vermehrte Ausscheidung von Urobilin schließen würde Man kann sich in diesem Falle helfen wenn man an Hand der Mesobiliviolinprobe den qualitativen Anteil des Urobilins gegenüber dem Stercobilin feststellt Nach meinen Beobachtungen ist das um Täuschungen zu entgehen in den späteren Stadien der Hepatitis sehr zweckmäßig und für die einzuschlagende Therapie vielfach von Wichtigkeit

Während so das objektive Bild der typischen akuten Hepatitis auf einige wenige Symptome beschränkt bleibt die die Diagnose sichern spielen sich doch an verschiedenen *inneren Organen* Veränderungen ab die beweisen daß das Krankheitsbild der Hepatitis nicht auf das Organ der Leber beschränkt bleibt sondern eine Allgemeinerkrankung ist d e die verschiedensten Organsysteme in Mitleidenschaft zieht Während bei den leichten Erkrankungsfällen ein großer Teil dieser Korrelationen unbemerkt bleibt setzt doch schon bei einigermaßen mittelschweren Fällen eine Reihe von Regulationsstörungen ein die auch für den Verlauf der Erkrankung von Bedeutung sind

Am *Magendarmkanal* der ja in einem Te l der Fälle mit seinem Beschwerdekreis im Vordergrund zu stehen scheint ist auffällig häufig nichts Pathologisches festzustellen Einige Autoren fanden gastritische oder gastroduodenitische Veränderungen und behaupten die Häufigkeit dieser Erscheinungen (*Havens Kushlan* und *Green Coedtler*) *Pavel* ist der Ansicht daß motorische Störungen im Duodenum in Form von Stase Spasmen oder Peristaltikanomalien vielfach der Hepatitis vorausgehen *Voegt* sowie *Arenfeld* und *Brass* berichten über solche Tonusänderungen An meiner Klinik hat *Gfrörer* an einem umfassenden Material feststellen können daß solche Tonusveränderungen mit Retroperistaltik Irr tation der Duodenalschleimhaut und auch vorübergehenden Stasen zweifellos im Verlauf von Hepatitiden vorkommen aber jedenfalls keineswegs häufiger als es bei anderen entzündlichen Erscheinungen an den Abdominalorganen als reaktive Störung zur Beobachtung kommt Im Verlauf der Hepatitis kommt es nicht selten zur Achylie die mit dem Abklingen der Krankheit wieder verschwindet Unkompliziert abheilende Hepatitiden haben später nicht über bleibende Magenbeschwerden zu klagen

Das *Duodenalsekret* ist im ikterischen Stadium hell und bilirubinarm Mit Zunah

geschweige denn ein differentialdiagnostisch brauchbares Symptom *Burger* legt Wert auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Schwellung der Papille des *Stenon* schen Ganges fur die Diagnose der epidemischen Hepatitis *Ich habe mich nie von der* Konstanz dieses Symptoms uberzeugen konnen und halte deshalb dieses Symptom nicht fur entscheidend

Der *Stuhl* wird mit dem Auftreten des *Ikterus meist heller und mit der Steigerung* des Ikterus meist tonfarbig Bei manchen Fallen kommt es nur einige Tage zu einem hellen Stuhl, bei anderen hartnackigen Fallen kann der Stuhl wochenlang eine acholische Farbe aufweisen *Nimmt der Stuhl wieder eine normale Farbe an, so darf* das als *prognostisch gunstig gewertet werden, andererseits darf man aber auch nicht* die Geduld verlieren, wenn die Acholie des Stuhles langere Zeit anhalt Da es sich ja nicht um einen *Verschluß der Gallenabsonderung handelt, sondern um ein Sistieren* der Gallenabscheidung infolge der Parenchymschadigung, ist das Wiedereinsetzen des Gallenflusses zu erwarten mit dem Moment, in dem das Parenchym sich zu repa rieren anfangt *Im ubrigen ist auch bei anscheinend vollig acholischem Stuhl immer* noch intermittierende, wenn auch meist geringfugige Gallenabsonderung moglich Das laßt sich aber nur aus einer dauernden Kontrolle der Stuhlbeschaffenheit uber *die Dauer der kritischen Zeit erkennen Eine einmalige Stuhlbeschau nutzt nichts* Im Stuhl finden sich Fettsauren, wenn auch nicht so reichlich wie beim Stauungsikterus, dagegen vielfach großere Mengen von Neutralfetten

Im *Urin macht sich das Auftreten des Ikterus in einer mehr und mehr zunehmen-* den Dunkelfarbung bemerkbar Beim Schutteln des Urins farbt sich der Schaum gelb Der Urin kann auf der Hohe des Ikterus eine dunkelbierbraune Farbe aufweisen *Wie schon anlaßlich der Beschreibung des Prodromalstadiums ausgefuhrt wurde,* kann auch noch bei relativ niederem Serum-Bilirubin Spiegel und noch nicht erkenn barem Ikterus Bilirubin mit feineren Methoden im Urin nachgewiesen werden, weil *im Beginn des Ikterus die Nierenschwelle* herabgesetzt ist So kann es kommen, daß man schon Bilirubin im Urin nachweisen kann, wenn der Ikterus der Haut und Skleren noch nicht deutlich erkennbar ist Das Verhaltnis andert sich aber mit dem Abklingen *eines Ikterus Zu diesem Zeitpunkt* ist die Nierenschwelle erhoht Man kann dann bei noch erhohtem Bilirubinspiegel und auch deutlichem Ikterus doch schon das Verschwinden des Bilirubins im Urin feststellen *Eppinger* bezog diese Erscheinung auf einen Nierenschaden, wir wissen jedoch heute, daß sie mit dem Kolloidzustand des Bilirubins zusammenhängt Das indirekt reagierende Bilirubin wird in der Niere ausgeschieden, das prompt reagierende hat jedoch eine hohere Nierenschwelle

Die Ausscheidung von *Urobilin* und *Urobilinogen* die schon im Prodromalstadium einsetzte, kann bei einem starkeren Auftreten des Ikterus vorubergehend nachlassen und sogar ganz verschwinden *Baumgartel* erklart dieses Phanomen mit einer Fer mentblockierung Er nimmt an, daß wie bei der Saccharaseblockierung beim Anstieg starkerer Saccharasekonzentrationen eine Blockierung des bilirubinreduzierenden Ferments nach starkerem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blute eintritt Es sei auch daran erinnert, daß bei gleichzeitigen Aureomycingaben die Urobilinkörper-ausscheidung sistiert, was nach *Watson* auf die Abnahme der Darmflora zu beziehen ist, von *Baumgartel* aber mit einer Wirkung auf das bilirubinreduzierende Ferment

Wir werden unten bei der Schilderung der akuten und chronischen Leberatrophie noch naher auf die nervosen und psychischen Storungen einzugehen haben

Am *Herzen und Kreislauf* findet sich in leichten Fallen kaum eine Veranderung Es stellt sich verhaltnismaßig haufig eine Bradycardie ein Schlagt diese in eine Tachycardie im Verlauf eines schweren Falles um so ist Vorsicht geboten weil diese der Vorbote eines Übergangs in akute Leberatrophie sein kann Tritt aber eine solche Tachycardie erst im Abklingen des Ikterus oder sogar erst in der Rekonvaleszenz auf so ist sie harmloser Natur Im Ekg findet man bei schweren Fallen nicht selten Veranderungen der ST Strecke die man fruher auf eine toxische Myokardschadigung bezog neuerdings aber mit *Wuhrmann* als durch Stoffwechselstorungen hervorgerufene *Myokardose* bezeichnet Bei schweren Fallen fand *Hegglin* eine energetisch dynamische Herzinsuffizienz Diese Veranderungen sind aber reversibel sie verschwinden wieder mit der Besserung des Grundleidens und lassen keine Folgen zuruck Der Blutdruck ist oft niedrig die Blutdruckamplitude nimmt erst ab und steigt dann erst langsam wieder an Nach *Wollheim* ist die aktive Blutmenge verkleinert dabei die Plasmamenge meist starker vermindert als die Erythrocytenmenge gleichzeitig sind das Herzminutenvolumen und der Venendruck herabgesetzt die Kreislaufzeit dagegen normal

*Hautjucken* wird bei schweren Graden von Ikterus von manchen Patienten geklagt ist aber lange nicht so konstant wie beim Stauungsikterus Die Ursache des oft unertraglichen Juckreizes ist noch nicht klar Man hat die Gallensauren dafur verantwortlich gemacht aber der Gallensaurengehalt des Blutes ist bei der Hepatitis herabgesetzt *Roth* nimmt an daß das Hautjucken durch eine Histaminretention in der Haut bedingt ist als Folge der Leberfunktionsstorung Fur eine allergische Komponente spricht der gute Erfolg der Antihistaminica

## Die Blutbefunde

Die *Blutsenkungsgeschwindigkeit* ist im ersten Stadium der akuten Hepatitis meist verlangsamt und kann im Lauf der nachsten 3—4 Wochen ansteigen Es kommen aber auch von Anfang an beschleunigte Werte vor Bei der Virushepatitis ist ein di oder triphasischer Verlauf bekannt *(Meythaler)* Man kann sagen daß eine erhohte Senkung vielfach der Ausdruck wechselnder Schube von entzundlichen Veranderungen ist Wir wissen daß die Hepatitis welcher Ätiologie sie auch sein mag nicht in einem gleichmäßigen Tempo von den ersten Entzundungserscheinungen ab uber nichtentzundliche Reparationserscheinungen zum Abheilungsstadium ablauft sondern daß immer wieder aufflackernde teils kleine teils großere entzundliche Bezirke auftreten konnen Die Blutsenkung kann also schwanken und ein Indikator fur solche Vorgange sein Unter diesem Gesichtspunkt bekommt die Beachtung der Blutsenkung erhohte diagnostische Bedeutung

Das *rote Blutbild* zeigt in den Anfangsstadien schon in der praikterischen Phase haufig einen Anstieg von Hamoglobin und Erythrocyten bis auf hochnormale und sogar erhohte Werte Dabei macht sich neben der schon erwahnten Verringerung der zirkulierenden Blutmenge auch die Eindickung des Blutes infolge der bestehenden Storung des Wasserhaushalts mit Abstromen des Wassers aus der Blutbahn in die Gewebe geltend Mit dem Abklingen des Ikterus und dem Ausgleich des

Wasserhaushalts *normalisieren sich auch die Veränderungen des Hämoglobins und der Erythrocyten,* ja, es kann im weiteren Verlauf der Erkrankung sogar zu leicht anämischen Veränderungen kommen, die sich aber in der Rekonvaleszenz rasch wieder zurückbilden. Der Durchmesser *der Erythrocyten ist nicht immer, aber häufig erhöht (Dudzus, Meythaler).* Nach *Ludin* ist die Makrocytose nicht durch eine Volumenzunahme, sondern eine Abflachung der Erythrocyten bedingt, er spricht von Makroplanocyten oder Diskocyten. Jedoch *kommt nach ihm der Bestimmung* des Erythrocytendurchmessers diagnostische und prognostische Bedeutung zu.

Die Zahl der *Leukocyten* kann sich ganz verschieden verhalten. Es kommen auch hier wie bei der Blutsenkung im Verlauf der Hepatitis Schwankungen vor. Man geht wohl nicht fehl, auch diese Schwankungen der Leukocytenzahlen auf die wechselnde Bedeutung entzündlicher Momente bei dem Krankheitsbild zurückzuführen und entsprechend zu deuten. Bei der Virushepatitis können im Frühstadium normale Zahlen gefunden werden, aber auch Leukocytosen bis 16 000, ja 18 000 vorkommen. Im weiteren Verlauf kann es zu Leukopenie kommen. Man findet in den ersten 2 Wochen des ikterischen Stadiums vielleicht Werte um 3000 bis 4000 Leukocyten, ja gelegentlich auch beträchtliche Erniedrigungen bis zu 1500 Zellen. Das Verhalten der Leukocyten kann aber nicht diagnostisch bewertet werden, wie es *Holler* angibt, der beim katarrhalischen Ikterus eine normale Leukocytenzahl fordert, bei der epidemischen Hepatitis eine Leukopenie. Wenn man viele Fälle von Hepatitis verschiedener Genese gesehen hat, dann muß man sagen, daß die Leukocytenzahl kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium abgibt. Es kommt *zweifellos* in erster Linie darauf an, *wie ausgedehnt die entzündlichen Veränderungen* in der Leber sind, und nicht, welcher Ätiologie sie sind. Es kann auch im weiteren Verlauf, speziell beim Auftreten eines Rezidivs noch einmal aus der Leukopenie *heraus eine Leukocytose auftreten. Ich erinnere mich an nicht wenige Fälle,* in denen man auf Grund der ansteigenden Leukocytose an eine komplizierende Cholangitis denken mußte, speziell wenn auch noch Fieber und eine Beschleunigung *der Blutsenkung* auftrat, wo sich aber an Hand der übrigen negativen Befunde herausstellte, daß es sich doch um einen neuen entzündlichen Schub der Hepatitis gehandelt hatte.

#### 4. Differentialdiagnose

Viel Aufmerksamkeit ist auch dem *Differentialblutbild* in dem Bemühen zugewendet worden, eine diagnostische Klärung der Ätiologie zu erreichen. In dieser Beziehung wird von manchen Autoren dem Auftreten einer Monocytose für die Diagnose einer Virushepatitis erhöhte Bedeutung zugewiesen. Nach *Holler* soll, im Gegensatz dazu beim Icterus catarrhalis, eine Lymphocytose bestehen. *Gutzeit* sah initiale Monocytosen, die aber rasch zurückgingen und einer Lymphocytose und gelegentlicher Eosinophilie Platz machten. Ich kann an Hand von zahlreichen Beobachtungen den diagnostischen Wert auch vorübergehender Art nicht anerkennen. Nach *Siede* handelt es *sich im präikterischen Stadium der epidemischen* Hepatitis vielfach um absolute Neutrophilie mit zum Teil erheblicher Linksverschiebung, mit beträchtlicher Vermehrung der stabkernigen und jugendlichen Granulocyten, *sogar vereinzelt Myelocyten.* Entsprechend findet sich in diesem Stadium gelegentlich

relative Lymphopenie Im ikterischen Stadium entwickelt sich unter Ruckgang der Granulocyten eine relative und absolute Lymphoc tose, wobei es nach *Siede* zu einem fur die epidemische Hepatitis weitgehend charakteristischen Reizzustand des lymphatischen Systems kommt Dabei kommt es zu einer plasmazellularen Metamorphose, die er in Vergleich setzt mit den Formen beim *Pfeifferschen* Drusen

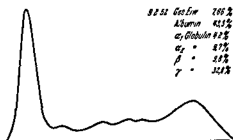



Abb 14 Akute Hepatitis

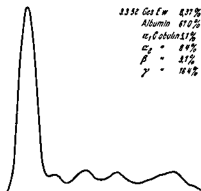



Abb 15 Derselbe Fall 4 Wochen spater

fieber Auch bei Roteln Viruspneumonie und Virusgrippe fand er gleichartige Veranderungen des Differentialblutbildes die er auf den Viruscharakter dieser Krankheitsgruppe bezieht und als lymphocytare Reaktion deutet

Nach *Whitesell* und *Snell* sollen bei der Hepatitis eine *Thrombopenie* und gleichzeitig eine Herabsetzung der *Kapillarresistenz* auftreten Eine Nachprufung an meiner Klinik hat dies fur die unkomplizierten Falle nicht bestatigt Allerdings kann es bei langdauernden Fallen mit schwerem Ikterus zumal wenn dystrophische Prozesse mitspielen auch zur Verminderung der Kapillarresistenz kommen Überzeu

gende Befunde von beträchtlicher Thrombopenie habe ich nicht beobachten konnen Im *Bluteiweißbild* konnen in leichten Fallen jegliche Veranderungen ausbleiben Speziell wird der absolute Gehalt des Gesamteiweißes kaum Änderungen aufweisen, wenn nicht gleichzeitig Ernahrungsstorungen oder Vitaminmangel vorliegen Dagegen kann bei schweren akuten Schadigungen, auch bei langer Dauer, der Gesamteiweißgehalt betrachtlich absinken Ein solches Verhalten muß in diesen Fallen prognostisch ungunstig beurteilt werden *Dagegen zeigen sich auch bei* Erhaltensein des Gesamteiweißgehaltes bei der akuten Hepatitis Verschiebungen des Bluteiweißbildes mit Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline Nach *Zollner, Eymer und Scheid kommt es bei der akuten Hepatitis* zu einer Vermehrung von $\beta$-Globulin bei Verminderung der $\alpha$ Globuline, im spateren Verlauf machen diese einer $\gamma$-Globulinvermehrung Platz In Abb 14 findet sich ein papierelektrophoretischer Befund bei einer mittelschweren Hepatitis, der diese Veranderungen illustriert Daß dies jedoch durchaus reversible Veranderungen sind, geht aus einem Wiederholungsbefund bei demselben Fall nach einigen Wochen im Abklingen der Hepatitis hervor (Abb 15) Anders wird die Beurteilung, wenn dieses Bluteiweißbild sich nicht mehr der Norm nahert, sondern vielmehr bestehenbleibt oder sich sogar verstarkt. Wie *Stroebe* mit Recht hervorgehoben hat, ist *in solchen Fallen* der Verdacht berechtigt, daß der Prozeß fortschreitet und ins chronische Gebiet ubertritt, sogar in die Cirrhose uberzugehen droht

*Die Diagnose einer akuten Hepatitis ist auch fur den Praktiker nicht schwer,* wenn es sich um Falle handelt, die im Rahmen einer Epidemie auftreten Die diagnostische Schwierigkeit fangt aber schon dann an, wenn es sich um einen sporadischen Fall handelt und keine Contagiositat oder ein Spritzeninfekt oder dergleichen in Betracht kommt Lassen sich die typischen Prodrome der verschiedenen Art nachweisen, so ist schon viel geholfen, denn sie sichern so gut wie in jedem Falle die Diagnose Findet sich dann noch eine Milzschwellung, so ist die Diagnose so gut wie gesichert Differentialdiagnostisch können eine Lebercirrhose mit akutem hepatitischem Schub, ein Verschlußikterus oder bei alteren Menschen ein Tumor in Betracht kommen Die biliare Cirrhose muß sich nicht immer in Schmerzen nach einem Cholelithiasisanfall außern oder mit entzundlichen Veränderungen und Beschwerdesymptomen in der Anamnese einhergehen Umgekehrt kommen ja auch bei der Hepatitis Schmerzattacken vor, die durchaus einen Verschluß der Gallenwege vortauschen Auch cholangitische Prozesse konnen ohne Schmerzen, nur mit Fieberschuben, wie im *Prodromalstadium der Hepatitis* einhergehen und in ein ikterisch-hepatitisches Stadium munden Die Differentialdiagnose zwischen Tumor und akuter Hepatitis kann bei alteren Menschen erhebliche Schwierigkeiten bereiten *Da im Zuge der Durchseuchung der Bevolkerung in* Deutschland mit Hepatitis seit dem 2 Weltkrieg gerade die alteren Altersklassen befallen sind, ist es nichts Ausgefallenes, daß wir selbst 70—80jahrige mit einer akuten Hepatitis erkranken sehen, also in dem Alter, in dem *fruher das Karzinom die größte diagnostische* Wahrscheinlichkeit zu haben schien Bei diesen diagnostischen Schwierigkeiten, die hier geschildert wurden, kann es fur den Praktiker unmoglich sein, an Hand des klinischen Befundes, selbst unter *Berucksichtigung aller Einzelheiten, zu einer* Klarung zu kommen Welche anderen Moglichkeiten bestehen nun noch?

Die *Leberfunktionsprufungen* und die *Serumlabilitatsproben* fallen bei jeder diffusen Leberschadigung durch eine Hepatitis schon mäßig erheblichen Grades positiv aus Von den Labilitatsproben ist bekannt daß im fruhen Stadium schon die *Cephalin Cholesterin Flockungsprobe zuerst* positiv ausfallt dann folgen die Thymol trubungs und die Kadmiumprobe Die Takata und die Gros'sche Probe konnen in diesen Fruhstadien noch negativ ausfallen im weiteren Verlauf werden sie aber zunehmend positiv Man kann sagen daß in einem ausgepragten Fall von diffuser Hepatitis alle Funktionsprufungen einen pathologischen Ausfall zeigen Ist aber dies der Fall so spricht das doch sehr fur die Wahrscheinlichkeit daß eine diffuse Parenchymschadigung also im Sinne einer akuten Hepatitis vorliegt Bei einem Verschlußikterus zumal im ersten Beginn wird man nicht den positiven Ausfall der Labilitatsproben finden Eine weitere diagnostische Hilfe ist die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Verein mit den Labilitatsproben Findet man die alkalische Phosphatase normal oder erniedrigt bei einer stark positiven Thymol trubung so spricht das mit Sicherheit fur das Vorliegen einer Hepatitis Die Differentialdiagnose gegenuber einer Cirrhose mit akutem hepatitischem Schub kann an Hand der Labilitatsproben ziemlich schwierig werden denn das Bild wird dem einer akuten Hepatitis so gut wie gleichen wenn es sich um eine diffuse Ausdehnung handelt Ausschlaggebend ist der weitere Verlauf Bei einem Tumorfall der Leber wird der Ausfall der Funktionsprufungen dissoziiert sein d h es kann die eine oder andere Probe wohl positiv ausfallen aber wieder andere negativ bleiben was gegen ein diffuses Befallensein des Leberparenchyms spricht Beim Vorliegen von Metastasen in der Leber ist auffallend haufig ein pathologischer Ausfall der Bromsulfaleinbelastung zu beobachten (*Beckmann* und *Brugel*) Allerdings muß schon hier hervorgehoben werden was wir im folgenden besprechen werden daß bei leichten Fallen und auch im Abklingen bei einigermaßen schweren Zustanden nach den laparoskopischen Beobachtungen nicht immer diffuse Leberschadigungen vorliegen sondern nur partielle hepatitische Veranderungen Dies erklart warum auch bei manifest klinischen Befunden die Leberfunktionsprufungen versagen konnen Es kann zu Dissoziationen kommen bei denen eine Funktionsprufung vollig negativ die andere aber deutlich positiv ausfallt In dieser Richtung ist die modifizierte Galaktoseprufung nach *Strehler* wohl am verlaßlichsten in manchen Fallen ist die Bromsulfaleinbelastung und die Hippursaureprobe geeignet wahrend Takata Gros sche Probe und auch die ubrigen Labilitatsproben versagen konnen Liegt aber ein derartiges Funktionsspektrum vor dann ist es mit der differentialdiagnostischen Bewertung schlecht bestellt dann mussen schon die ubrigen klinischen Gesichtspunkte in den Vordergrund treten

*Laparoskopie* Die makroskopische Betrachtung der Leber zeigt ein fur die akute Hepatitis ganz charakteristisches Bild das mit einem Schlag die Differentialdiagnose gegenuber andersartigen Leberleiden wie Cirrhose Verschlußikterus oder Tumor klart *Kalk* bezeichnet diese Form im Anfangsstadium der akuten Hepatitis als große rote Leber Die Leber ist vergroßert und geschwollen mit abgestumpftem Rand mit vollig glatter Oberflache und rotlichbrauner Farbe Gelegentlich ist schon fruh eine milchige Trubung der Leberkapsel vorhanden so daß die rote Farbe nicht so intensiv durchscheint auch kommt fleckweise Rotung infolge entzundeter

Partien im Serosaüberzug vor Die Gallenblase ist in diesem Stadium schlaff wenig gefullt und leer Im allgemeinen ist die Beschaffenheit der einzelnen Leberlappen gleichmaßig aber es kommen immer wieder und zwar nicht allzu selten Falle vor bei denen nur ein Lappen *entzundliche Schwellung aufweist* der andere aber gar nicht oder nur in geringem Grade Diese Falle konnen gerade differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen und nur an Hand des laparoskopischen Befundes geklart werden Die Abb 16 zeigt das makroskopische Bild einer akuten Hepatitis am 10 Tag des ikterischen Stadiums Auf die histologischen Befunde soll spater zusammenhangend eingegangen werden



*Abb 16 Akute Hepatitis*

## 5 Komplikationen

### a) Die akute und chronische Leberatrophie

Man hat fruher die akute und chronische Leberatrophie als ein Krankheitsbild sui generis gefuhrt und sogar ein epidemisches Auftreten angenommen So hat *Bergstrand* 1927 in Schweden eine Epidemie von 97 Fallen beobachtet und bis in die letzten Jahre hat man die akute Leberatrophie von der Hepatitis abgegrenzt *(Lepehne) Dies ist nach unseren neueren Kenntnissen speziell den pathologisch* anatomischen Befunden nicht mehr moglich Wir mussen vielmehr das Syndrom der Leberatrophie als Ausdruck des schweren Befallenseins des Leberparenchyms auf entzundlich degenerativer Grundlage kurz als Komplikation werten Gewiß es ist die Leberatrophie nicht auf die Hepatitis allein beschrankt Wir kennen die Leberatrophie bei der Cirrhose wobei *auf das gehaufte Vorkommen als Todes*ursache in neuester Zeit vor allem von *Boehmig* hingewiesen wurde auch bei der Metastasenleber bei Cholangitis usw grundsatzlich in den Fallen in denen das Leberparenchym schwer geschadigt wurde Bei jeder auch der leichtesten Hepatitis kommt es zum Zelluntergang Bleibt dieser Bezirk klein so kann er sich wieder reparieren obwohl er in nuce schon den leichtesten Grad einer Leberatrophie dar

stellt, der sich nur infolge seines beschränkten Umfanges nicht in klinische Symptome umsetzt. Wird aber der Bezirk ausgedehnter und erreicht er einen bestimmten Grad der Funktionsschwächung des Organs, so kommt es zum schweren Vergiftungsbild des Körpers, zur Hepatargie, wie *v. Bergmann* diesen Leberzusammenbruch bezeichnet hat, also zu dem, was man akute Leberatrophie heißt. Ein solcher schwerer Versagungszustand kann bei toxischen Hepatitiden nach längerem Verlauf sich schleichend ausbilden, so daß wir im ersten Falle von einer akuten Leberatrophie, im zweiten Fall von einer subakuten sprechen. Endlich gibt es Fälle, die sich über Wochen, ja Monate hinziehen, die wir zu den chronischen Formen zählen. Immerhin ist diese Chronizität begrenzt, denn entweder führt der atrophische Prozeß zu einer Reparation oder zum Tode, denn es kann für den Gesamtkörper nicht gleichgültig sein, wie lange die Überschwemmung mit toxischen Substanzen anhält. Solche chronisch verlaufenden und dann letal endenden Formen sehen wir allerdings mehr bei den Cirrhosen und Tumorfällen als bei den akuten Hepatitiden. Das klinische Bild der Leberatrophie mit seiner Giftwirkung auf den Gesamtkörper, wobei es als schwerstem Grad zum Coma hepaticum kommt, entspricht der Urämie bei den Nierenerkrankungen, wobei allerdings zu unterscheiden ist, daß nur bestimmte Nierenerkrankungen zur Urämie führen, aber bei allen Lebererkrankungen, wenn diese zu diffusem Parenchymuntergang führen, die akute Leberatrophie auftreten kann.

*Klinisch* macht sich der Eintritt einer Leberatrophie im Verlauf einer Hepatitis in einer Verstärkung der hepatotoxischen Beschwerden geltend, wobei die Leber kleiner wird, und im Auftreten psychisch nervöser Symptome. Es muß dabei aber keineswegs zu einer Verstärkung des Ikterus kommen, es gibt sogar anikterische Formen, die das ausgebildete Symptomenbild einer akuten Leberatrophie aufweisen können. Allerdings ist es nicht selten, daß sich auch äußerlich eine Vertiefung der ikterischen Verfärbung der Haut kenntlich macht, aber dies ist nicht das Ausschlaggebende. Hat der Hepatitiskranke schon eine symptomfreie Periode hinter sich, so können die Beschwerden des Anfangsstadiums wiederkehren, also Übelkeit, vermehrtes Schwächegefühl, auch dumpfes Druckgefühl im rechten Oberbauch, überhaupt allgemein ein verstärktes Krankheitsgefühl sich wieder einstellen. Im Verein damit kommt es zu Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Fett und Fleisch, manchmal auch Blähungsneigung und Aufgetriebensein des Leibes, ja Obstipationsneigung. Bei anderen Fällen, bei denen die Beschwerden noch nicht abgeklungen waren, verstärken sie sich zusehends, wobei nur die Intensität zunimmt, aber nicht die Art der Beschwerden. Genaue Beachtung erheischen die Initialsymptome auf nervösem Gebiet. Manchmal sind die Kranken nur leicht erregt, es fällt eine gewisse Nervosität gegenüber ihrem früheren Verhalten auf. Sie klagen über unruhigen Schlaf und Kopfschmerzen, sie können sich nicht ruhig verhalten, wälzen sich von einer Seite auf die andere. Die Kranken, die bis jetzt ruhig im Bett gelegen haben, können nun ihre Beine und Arme keine Minute ruhig halten. Dieser Erregungszustand leichter Art ist als Symptom ganz charakteristisch und muß den aufmerksamen Beobachter sofort daran denken lassen, daß Gefahr droht. Aus diesem Anfangsstadium kann es dann vielfach überraschend schnell zu schweren Erregungszuständen kommen bis zu schwersten Delirien mit epileptischen Krämpfen

und selbst psychotischen Zuständen, die psychiatrischer Aufsicht bedürfen. Die Sehnenreflexe sind dabei gesteigert, gelegentlich findet sich auch ein Fußklonus und ein positiver Babinski. Meist dauert der Erregungszustand nicht lang, sondern geht in das komatose Stadium über. Die Perioden von Erregungszuständen werden immer kürzer, es stellt sich eine sich immer verstärkende Apathie ein, die Kranken werden kraftlos und zunehmend schläfrig. Sie sind kaum noch auf Anruf zu Antworten zu bewegen, und schließlich verfallen sie in tiefe Bewußtlosigkeit und damit in das Endstadium der Lebervergiftung, das *Coma hepaticum*. Während zunächst noch die Lichtreaktion erhalten war, die Pupillen nur erweitert waren, sind jetzt auch die Pupillenreaktionen erloschen. Da dieses Stadium des Coma prognostisch ungemein ungünstig ist, ist es so wichtig, im richtigen Moment die Anfangserscheinungen festzustellen, um das Hinübergleiten in das hoffnungslose, schwere Stadium zu vermeiden. Die Intoxikationserscheinungen machen sich auch früh in dem Auftreten des charakteristischen süßlichen Lebergeruchs in der Ausatmungsluft, des *Foetor hepaticus*, bemerkbar, der mit Fortschreiten des Zustands sich immer intensiver bemerkbar macht. Man führt ihn auf Zerfallstoffe des Lebergewebes zurück. *Davidson* glaubt, daß in schweren Fällen neben dem typischen Lebergeruch noch eine eigentümliche Geruchsquote hinzukommt, die er auf den Gehalt der Atemluft an Merkaptan zurückführt. Diese feineren Geruchsqualitäten sind für die Mehrzahl der Untersucher nicht unterscheidbar, aber der leicht damit zu verwechselnde Geruch der Atemluft an Methionin bei oraler wie parenteraler Zufuhr kann vom Lebergeruch unterschieden werden. Ein wichtiges Merkmal ist auch das *Verhalten* der Leber. Die vorher vergrößerte Leber verkleinert sich, und der Leberrand wird schlaffer und weicher. Die Verkleinerung kann zuweilen so rasch erfolgen, daß die Leber unter dem Rippenbogen verschwindet und nicht mehr getastet werden kann. Ausschlaggebend ist, daß die Abnahme der Lebergröße, die beim normalen Verlauf ja ein günstiges Zeichen darstellt, in schroffem Gegensatz zu dem allgemeinen Krankheitszustand erfolgt. In dieser Hinsicht ist ein solches Verhalten immer prognostisch ungünstig zu werten. Umgekehrt ist mit dem Wiedererscheinen der verkleinerten Leber zu ihrer früheren Größe der diagnostische Hinweis berechtigt, daß der gefährliche atrophische Zustand beseitigt ist. Vielfach stellt sich auch mit der Verkleinerung der Leber ein stärkerer Meteorismus ein, ja, es kann auch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Ascitesbildung kommen, die auch reversibel ist. Häufig ist auch die Milzvergrößerung stärker als vorher, und die Milz kann erst jetzt palpabel werden. Es gibt aber auch eine Leberatrophie, ohne daß eine Milzvergrößerung nachweisbar wird.

Die *Stühle* werden, wenn sie schon gefärbt waren, meist in diesem Stadium wieder acholisch. Die Blasengalle kann bei der Duodenalsondierung verschieden gefärbt sein. *Kalk* fand eine trübe Beschaffenheit des abfließenden Duodenalsaftes. Ich habe vielfach ein Sistieren des Gallenflusses gefunden. In Bezug auf den Gehalt des Urins an Bilirubin und Urobilinkörpern lassen sich keine Regeln aufstellen. Bei hohen Bilirubinwerten im Urin kann eine grüne Aldehydreaktion auftreten, die früher als signum mali ominis aufgefaßt wurde, aber nur durch den hohen Bilirubingehalt vorgetäuscht ist (*Eppinger, Hoesch*). Es kann dabei zu Reizerscheinungen von seiten der Niere kommen mit Albuminurie und Auftreten von hyalinen

und granulierten Zylindern die infolge der ikterischen Verfärbung als Coma zylinder bezeichnet werden Allerdings kann das hepatische Coma sich auch mit dem hepatorenalen kombinieren bzw in dieses übergehen wie später erörtert wird

Am *Kreislauf* macht sich gegenüber der bei der unkomplizierten Hepatitis üblichen Bradykardie eine Tachykardie bemerkbar die zu beachten diagnostisch wichtig ist Nach *Tillgren* ist die Grenzzahl von 80 Schlägen in der Minute ausschlaggebend Bei seinen malignen Fällen fand er stets diese Grenzzahl überschreitende Pulszahlen Auch am Herzen können sich die toxischen Stoffwechselprodukte bei der Leberatrophie wie bei der unkomplizierten Hepatitis in mehr oder weniger ausgedehnten Erscheinungen der Myokardose äußern Nach *Hegglin* findet man auch bei schweren Fällen und im hepatischen Coma eine energetisch dynamische Herzinsuffizienz er spricht von hepatokardialem Syndrom

Bei schweren Fällen von Leberatrophie kommt es nicht selten zu einer ausgedehnten *hämorrhagischen Diathese* Die Kranken zeigen Petechien z B an den Beinen oder auf der Brusthaut Es kommt zu Zahnfleischblutungen auch Nasenbluten und anderen Schleimhautblutungen Gelegentlich aber keineswegs regelmäßig treten profuse Blutungen ein Die hämorrhagische Diathese hängt sowohl mit einem Defizit an Vitamin K zusammen sicherlich aber kommen auch toxische Schädigungen der Gefäßwand hinzu Nach den Beobachtungen meiner Klinik kommt es nicht immer zu einer Thrombopenie und Herabsetzung der Kapillarresistenz wie es *Whitesell* und *Snell* behauptet haben Offenbar sind die Faktoren die im Einzelfall für die Blutungsneigung verantwortlich zu machen sind durchaus verschieden Im Gefolge der Blutungen kann es zu sekundären Anämien kommen auch wird eine länger dauernde Leberatrophie auch ohne beträchtliche Blutverluste rein toxisch auf das Knochenmark wirken können Entsprechend der entzündlich toxischen Reaktion in der Leber kommt es meist zu Leukocytosen mit relativer Lymphopenie

*Fieber* gehört nicht zum typischen Bild der Leberatrophie jedoch kann es im Endstadium offenbar toxisch ausgelöst zu hohen Fieberzacken kommen Hautjucken ist nicht stärker als bei jeder Hepatitis zu beobachten auch allergische Exantheme gehören nicht zum eigentlichen Bild der akuten oder chronischen Leberatrophie

*Laboratoriumsuntersuchungen* Bei dem schweren Zusammenbruch der meisten lebenswichtigen Funktionen der Leber ist es verständlich daß die meisten der gebräuchlichen Leberproben maximale Ausschläge geben So fallen die Labilitätsproben ausnahmslos stark positiv aus auch Belastungsproben wie Galaktose Hippursäure Bromsulfalein usw wenn sie in diesem Stadium noch durchführbar sind zeigen maximale Ergebnisse an Der Prothrombingehalt des Serums ist vermindert und worauf *Bürger* nachdrücklich aufmerksam macht das Verhältnis des freien Cholesterins zu dem Cholesterinester verändert sich und führt zu einem Estersturz Es sind so gut wie alle Stoffwechselgebiete der Leber befallen Im hepatischen Coma drohen die Funktionen vollends zu erliegen Es hat sich neuerdings gezeigt daß die Brenztraubensäure gelegentlich einen Anhalt für die Schwere des Zustandes gibt aber ihre Bestimmung ist so schwierig daß sie für den Praktiker nicht in Frage kommt Wenn wir fragen was der Praktiker mit diesen Laboratoriumsunter

suchungen anfangen kann, dann müssen wir gestehen, daß sie kaum über das hinausgehen, was schon der klinische Befund zur Genüge aussagt. Das schon oben geschilderte Verhalten des Kranken, vor allem auch der hepatische Foetor, sagt mehr aus als alle Funktionsproben. Man kann höchstens einwenden, daß man im weiteren Verlauf *graduelle Anhaltspunkte, vor allem im Hinblick auf die Therapie,* gewinnen will. Dann genügen aber meist einige wenige Proben, wie das Esterverhältnis, die Xanthoproteinreaktion oder eine Labilitätsprobe. Eine charakteristische Verschiebung des Blutweißbildes gehört nicht zu dem Bild der Leberatrophie, auch da kommt es nur zur Vertiefung des Bildes der schweren Hepatitis.

Die *Ursachen des Überganges in die akute Leberatrophie* sind mannigfacher Art. Wie schon oben erwähnt wurde, kann jede Hepatitis, auch leichter Art, plötzlich in das schwere atrophische Stadium fortschreiten. Das kann aber auch bei einer anikterisch verlaufenden Hepatitis der Fall sein. Bei den toxischen Formen der Hepatitis ist wohl auch der Grad und die Schwere der Intoxikation ausschlaggebend. Bei den Virushepatitiden sind die Epidemien mit besonderem malignen Verlauf bekannt, denn die Malignität einer Epidemie äußert sich ja in dem häufigen Übergang in die akute Leberatrophie. So ist eine solche maligne Epidemie mit einer Mortalität von 20% im Jahre 1947 in Basel beobachtet worden (*Th. Müller, Werthemann*) und in den Jahren 1944/45 in Dänemark eine Epidemie mit einer Mortalität von 38%, wobei vor allem Frauen im Klimakterium befallen wurden (*Bjørneboe, Jersild, Lundbaeck, Thayssen* und *Ryssing*). Auch die von *Bergstrand* 1927 in Schweden beobachtete Epidemie mit hoher Mortalität ist keine Epidemie von selbständiger Leberatrophie gewesen, sondern eine Epidemie einer Virushepatitis mit auffallend häufigem Übergang in ein atrophisches Stadium. Man hat Ernährungsmomente für das Eintreten der Malignität beschuldigt, ausgehend von den experimentellen Beobachtungen von *Himsworth*, der durch Eiweißmangel bei den Ratten Lebernekrosen erzeugt hatte. Aber dies hat sich nicht bestätigt. So haben nach *Th. Müller* bestimmt bei der Basler Epidemie Ernährungsmomente keine Rolle gespielt. In dem Sinne spricht auch, daß wir in Deutschland während der Hungerjahre keine auffällige Häufung von Leberatrophie beobachten konnten. Auch *Brass*, der in den Jahren 1946—1948 in Frankfurt eine Zunahme an Leberatrophie feststellte, ist der Ansicht, daß nicht die Ernährungsverhältnisse dafür verantwortlich zu machen sind, sondern der prozentuell stärkere Hepatitisbefall bei älteren Menschen. Auffallend ist bei der Epidemie in Dänemark das Befallensein der Frauen im Klimakterium, was daran denken läßt, daß dem hormonellen Ausfall eine Bedeutung zukommt. Bei einer neueren Epidemie im Jahre 1952 in Indien beobachteten *Walit* und *Arora* bei Frauen eine Mortalität von 42,2%. Dabei war auffällig, daß 80% der Frauen schwanger waren und auch 2 Frauen starben, die amenorrhoisch waren, so daß die Autoren auch bei diesen Fällen die Bedeutung der Sexualhormone hervorheben.

Abgesehen von diesen Momenten können andere interkurrente Schädigungen einen Übergang in das atrophische Stadium verursachen, die auch für das Auftreten von *Rezidiven verantwortlich gemacht werden*. So können interkurrente Infekte der verschiedensten Art, speziell auch Anginen, Ursache der Verschlechterung sein. Es wird davor gewarnt, Tonsillektomien vor Ablauf des akuten Stadiums auszuführen.

zu lassen wegen der Gefahr des Auftretens einer akuten Atrophie (*Frey*). Dann sind es auch die lebertoxisch wirkenden Substanzen, wie z. B. der Alkohol oder Medikamente (Atophan, Barbiturate, Chloroform usw.), die eine leichte Hepatitis in das gefahrvolle Stadium überführen können. In sehr vielen Fällen läßt sich aber keine spezielle Ursache ausfindig machen. Man muß dann annehmen, daß der Prozeß spontan zum Fortschreiten kommt und immer mehr Bezirke des Leberparenchyms zum Untergang bringt, so daß das übrigbleibende Parenchym nicht mehr die lebenswichtigen Funktionen bestreiten kann.

Wodurch letzten Endes der schwere Vergiftungszustand des gesamten Körpers, vor allem des Nervensystems, aber auch des Herzens und des Kreislaufs, ja aller



Abb. 17. Zustand nach Leberatrophie. Beide Leberlappen sind geschwollen und vergrößert, als Rest der durchgemachten Atrophie am rechten Lappen eine langgezogene weißgraue Streifenbildung.

übrigen Organe verursacht wird, ist noch nicht bekannt. Zweifellos ist die Funktion der Leber zur Entgiftung schwer gestört. Nach *Oettel* sollen beim Leberzerfall direkt aus dem Lebergewebe toxisch wirkende Stoffe entstehen, die Natur dieser Stoffe ist jedoch bis jetzt nicht endgültig festgestellt. Man geht wohl nicht fehl, bei der überragenden Bedeutung der Leber für den Fermenthaushalt auch hier eine schneidende Störungen anzunehmen. Es hat nicht an Deutungsversuchen aller Art in dieser Richtung gefehlt, aber jedenfalls sind diese nicht über das Stadium der Theorien hinausgewachsen. Wir müssen bekennen, daß wir den genauen Mechanismus dieser Intoxikation noch nicht übersehen.

Die *bioptischen Befunde* bei der Leberatrophie haben unsere früheren Kenntnisse über dieses Stadium erweitert. Immerhin waren natürlich die pathologisch-anatomischen Befunde schon von jeher ausgedehnt, da die Leberatrophie ja die Komplikation der akuten Hepatitis darstellt, die zum Exitus führt, während die Beobachtungen bei der akuten unkomplizierten Hepatitis zu den höchsten Seltenheiten rechneten. Heute wissen wir an Hand der bioptischen Befunde, daß auch schon die unkomplizierte Hepatitis in nuce den Beginn der Atrophie in sich trägt.

weil immer dabei Zelluntergang zu beobachten ist, der jederzeit auch größere Ausmaße annehmen kann Aus diesem Grund sind auch die oben erwahnten Begriffe der akuten und subakuten Leberatrophie uberholt und lassen sich klinisch ebensowenig wie der chronische Zustand identifizieren Im akuten Stadium kann man im Laparoskop demnach makroskopisch keinen anderen Befund feststellen, als er auch bei der akuten Hepatitis gesehen wird, namlich ein vergrößertes und geschwollenes Organ mit zunachst noch glatter Oberflache und rotlichbrauner Verfarbung Nach einigen Wochen kann man aber jetzt eingesunkene Partien, auch Einziehungen, beobachten, die den zugrunde gegangenen Leberabschnitten entsprechen *Kalk* spricht in diesen Fallen von „Trichterleber", ein Zustandsbild, bei dem inmitten



Abb 18 Kartoffel Leber

von Partien, die histologisch noch die Erscheinungen schwerster Entzundung zeigen, Inseln oder ganz große Partien der Leberoberflache trichterformig eingesunken sind und eine hellbraunliche Verfarbung aufweisen Histologisch erweisen sich diese Partien als aus Granulationsgewebe bestehend Im weiteren Verlauf entstehen aus diesem Granulationsgewebe tief einschneidende Narbenzuge, zwischen diesen gehen die Entzundungserscheinungen zuruck, und im Erdstadium entwickelt sich dann ein Narbenstadium, das von *Kalk* als Kartoffelleber bezeichnet wurde

Die Abb 17 gibt das laparoskopische Bild eines Falles wieder, der eben einen schweren Zustand von Leberatrophie überstanden hat Es finden sich noch immer beide Leberlappen deutlich vergroßert und geschwollen Der linke Leberlappen zeigt eine mehr rotliche der rechte Leberlappen eine weißlichbräunliche Farbe Als einziger Rest des durchgemachten Zustandes findet sich am rechten Leberlappen eine langgezogene, weißgraue Streifenbildung Histologisch zeigten sich um die Zentralvenen und Sublobularvenen Ausfalle von Leberparenchym mit Bildung eines jungen Narbengewebes Der ubrige Befund entsprach dem einer noch maßig fortschreitenden subchronischen Hepatitis

Die Abb 18 zeigt dann das fortgeschrittene Stadium des Hepar lobatum oder

der Kartoffelleber Es handelte sich um eine protrahiert verlaufende akute Hepatitis mit Beginn vor 6 Monaten Man sieht daß die Leber keineswegs gleichmäßig befallen ist was auch dem klinischen Befund entsprach Die Veränderung bezieht sich auf die vorderen Abschnitte des rechten Leberlappens die tiefe Einkerbungen aufweisen Aber auch der linke Leberlappen zeigt eine knollenartige große Vorwölbung mit marmorierter Oberfläche hinter der sich eine tiefe Einziehung findet Die in der Tiefe liegenden Teile des linken wie rechten Leberlappens haben eine eingedellte Oberfläche aus der aber immer wieder einzelne hellrötliche Knoten und Höcker hervortreten Im histologischen Präparat ist die normale Läppchenstruktur schon mehr oder weniger stark verwischt zum Teil ist schon eine ausgesprochene Pseudoacinusbildung erfolgt Meist ist die Abgrenzung zwischen dem Leberparenchym und den Bindegewebswucherungen ziemlich scharf Die Leberzellen sind auffallend groß zum Teil hydropisch geschwollen im ganzen ziemlich glykogenreich Fleckweise finden sich im Leberparenchym kleine Herde mit rundzelligen Infiltraten und proliferierendem Bindegewebe an Stellen kleinerer Defekte von Leberparenchym Es handelt sich hier auch schon um chronische Veränderungen die in Schüben abgelaufen waren

Auf die Bedeutung der Ausheilungszustände der Leberatrophie wird noch im Abschnitt Chronische Hepatitis einzugehen sein

## b) Das hepatorenale Syndrom

Eine weitere Komplikation im Verlauf der Hepatitis ist das hepatorenale Syndrom Auch dabei gilt was bei der Leberatrophie schon gesagt wurde das hepatorenale Syndrom ist nicht etwa auf die akute Hepatitis beschränkt sondern kann sich auch als Komplikation bei jeder anderen schweren Lebererkrankung hinzugesellen speziell auch bei Operationen an den Gallenwegen mit Beteiligung des Leberparenchyms Der Begriff des hepatorenalen Syndroms ist erstmals von *Vonnenbruch* aufgestellt worden Man versteht darunter eine funktionelle Mitbeteiligung der Niere bei schweren Parenchymschädigungen der Leber Dabei muß keine organische Schädigung der Niere bestehen und es kann ein anatomisches Substrat fehlen Es sind also Stoffwechselstörungen bei denen neben toxischen hepatogenen Einflüssen auch an nervös reflektorische Vorgänge gedacht wird Wie die Beziehungen zwischen Leber und Niere sich im einzelnen abspielen ist noch keineswegs geklärt *Oettel* hat in ausgedehnten experimentellen Untersuchungen auf verschiedenen Wegen nachgewiesen wie durch Ausschaltung der portalen Leberdurchblutung und auch durch toxische Substanzen die beim Leberzerfall entstehen schwere Nierenveränderungen erzeugt werden können aber diese organischen Schäden der Niere wie z B schwere Nephrosen oder auch Nekrosen der Niere treffen nicht das was wir unter dem hepatorenalen Syndrom verstehen Als leichtester Zustand ist nach *Vonnenbruch* eine Oligurie mit Hyposthenurie zu bezeichnen der leicht ins volle Coma führen kann Schon *Rokitansky* hatte vermutet daß beim hepatischen Coma urämische Züge mitspielen *Nonnenbruch* konnte die verschiedenen Formen des Coma hepaticum nach dem Verhalten des Blutserums unterscheiden 1 ein blutchemisch negatives 2 ein Coma hepaticum mit normalem oder vermindertem Harnstoffgehalt des Blutes bei einem erhöhten Aminosäuregehalt (er

höhter Residual N) und 3 das hepatorenale Coma mit erhöhtem Harnstoffgehalt, aber auch erhöhtem Aminosäuregehalt. Klinisch ist verdächtig das Auftreten einer Oligurie mit niederem spezifischem Gewicht, wenn man nicht die Blutwerte heranziehen kann. Jedenfalls ist ein hepatorenales Syndrom jedesmal ein gefahrvoller Zustand.

## 6. Verlaufsformen der akuten Hepatitis

Schon der Verlauf einer unkomplizierten Hepatitis ist sehr wechselnd, seine Dauer hängt hauptsächlich davon ab, wie rasch sich das Leberparenchym wieder regeneriert. Bis zu einem gewissen Grad läßt sich die ungefähre Dauer aus dem Verhalten des Ikterus und des Bilirubinspiegels im Blute abschätzen. Nur relativ wenige Fälle, die einen außergewöhnlich leichten Verlauf nehmen, haben das *Maximum des Bilirubinanstiegs schon in den ersten 2—3 Tagen nach Auftreten* des Ikterus erreicht und blassen dann rasch wieder ab. Diese Fälle leichtester Art können dann schon nach 8—10 Tagen wieder ihren Ikterus verloren haben. Allerdings zeigt sich auch da schon, daß der Ikterus nicht das ausschlaggebende Symptom ist. Es erweist sich nicht selten an Hand der feineren Funktionsprüfungen wie auch des übrigen klinischen Bildes, *daß solche Fälle sogar noch einige Wochen* im wieder anikterischen Stadium mit einer verzögerten Reparation einhergehen. Also nicht jeder rasch vorübergehende Ikterus ist ein Zeichen eines raschen Ablaufs der Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle dauert der Bilirubinanstieg im Blute nach dem ersten Erscheinen des Hautikterus bis zu einer Woche, bis wieder der Abfall einsetzt. Solche Fälle dauern bis zum Verschwinden des Ikterus etwa 4—6 Wochen, was im allgemeinen als mittlere Krankheitsdauer angesehen wird. Auch dabei kann nach Verschwinden des Ikterus noch nicht die völlige Reparation des Leber*parenchyms eingetreten sein, was sich an dem Ausfall der verschiedenen Funktionsproben* erweist, wenn auch manche Fälle bis zu dieser Zeit schon als geheilt angesehen werden können. Bei einer Reihe von Fällen kann sich aber der Ikterus sowie die übrigen klinischen Erscheinungen über geraume Zeit hinziehen und einen protrahierten Verlauf über 2—3 Monate und sogar noch länger aufweisen. Solche sich lange Zeit hinziehende Verläufe sind dann zweifellos als schwere Zustände aufzufassen, auch wenn sie keine manifesten Erscheinungen atrophischer Zustände oder eventuell Rezidive aufweisen, sie können jedoch auch nach so langem Verlauf *restlos ausheilen, wenn auch die Rekonvalescenz sich lange hinziehen wird.* Es ist wichtig, sich dieser verschiedenen Verlaufsformen zu erinnern und nicht deshalb an der Diagnose Zweifel zu hegen. Es kommt immer wieder vor, daß der Patient sowohl wie der Arzt nervös werden und befürchten, es könne bei der langen Dauer des Ikterus nicht eine gewöhnliche Hepatitis vorliegen, die ja sonst so rasch wieder abklinge (!), sondern es müsse eine andere Lebererkrankung vorliegen. Meist liegt der Gedanke an einen Stauungsikterus oder eine maligne Geschwulst nahe. Nun kann bei einer so langen Ikterusdauer der Charakter der Hautfärbung sich ändern. *Es kann der anfängliche Rubinikterus einen Stich ins Grünliche* annehmen und zu einem Verdinikterus neigen. Aber an Hand der für eine Hepatitis typischen Funktionsbilder und schließlich, wenn immer noch Zweifel bestehen, mit einer Laparoskopie bzw. Leberpunktion läßt sich in solchen *Fällen die sichere differential-*

diagnostische Klarung erreichen was unten noch naher besprochen werden soll so daß ein operatives Vorgehen verhutet werden kann

Nach amerikanischen Autoren soll die hamatogene Hepatitis im allgemeinen schwerer verlaufen als die epidemische Hepatitis Anscheinend trifft dies aber hauptsachlich auf Übertragungsfalle nach Bluttransfusion zu wahrend z B *Ratnoff* und *Mirick* angeben daß bei Fallen in denen andere Übertragungsarten in Frage kamen der Verlauf der Hepatitis auch in der Schwere vollig mit dem einer epidemischen Hepatitis ubereinstimmte Bei uns in Deutschland kommt ja Sammelblut von mehreren Hunderten von Spendern nicht in Frage und ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch eine Blutkonserve vom Einzelspender so minimal daß wir solche Falle nicht zu Gesicht bekommen Im ubrigen unterscheidet sich nach meinen Beobachtungen der Verlauf einer hamatogenen Hepatitis nicht von dem ublichen Bild einer epidemischen

Die *Leber* bleibt zum mindesten in der ersten Zeit des ikterischen Stadiums noch vergroßert und in ihrer Konsistenz vermehrt zuweilen kann sie auch noch starker anschwellen und erhebliche Grade annehmen Im Verlauf von 2 Wochen zeigt ublicherweise die Leberschwellung ihren Hohepunkt Meist pflegt mit dem Nachlassen des Ikterus die Leber weicher zu werden und abzuschwellen Bei den schweren protrahierten Fallen pflegt sich jedoch die Leberschwellung noch lange hinzuziehen und auch nach dem Abklingen des Ikterus bleibt zuweilen die Leber doch noch deutlich vergroßert und kann dabei auch noch Konsistenzvermehrung aufweisen Hin und wieder kann auch die Leber im Verlauf der Hepatitis an Große und Konsistenz immer wieder wechseln Man spricht dabei von Leberschwellkrisen (*Meythaler*) Die *Milzschwellung* kann bald zuruckgehen aber auch uber den ganzen weiteren Ablauf der Krankheit noch bestehenbleiben ja auch in einzelnen *Fallen auch nach Ausheilung als Restsymptom nachweisbar bleiben In der Regel* ist jedoch die Milz am Ende der Krankheit nicht mehr fuhlbar

Die *subjektiven Beschwerden* des Hepatitiskranken lassen insofern sie beim Auftreten des Ikterus noch bestanden in der Regel in der ersten Woche rasch nach allerdings konnen bei einzelnen Fallen noch Magendarmbeschwerden oder Druck im Oberbauch uber langere Zeit bestehen Es hangt dies meist mit dem Grad der noch bestehenden Leberschwellung zusammen und oft horen diese Beschwerden auf wenn die Leber abzuschwellen beginnt Patienten die immer wieder und uber Wochen hin nicht beschwerdefrei werden auch noch uber Appetitlosigkeit Blahungsneigung und eventuell Obstipation klagen sind verdachtig auf Komplikationen oder auch sich anbahnende atrophische Prozesse Es kann dabei auch die schon erwahnte Anaciditat eine Rolle spielen ja es konnen auch eine Achylie mit funktionellen Pankreasstorungen sowie die auch schon erwahnten Tonusanderungen im Duodenalgebiet hinzukommen die nach manchen Autoren (*Coedtler*) noch lange nach Abklingen der Hepatitis weiterbestehen konnen Jedenfalls ist es wichtig den Ursachen dieser Magendarmbeschwerden nachzugehen um entscheiden zu konnen wieweit sie durch das Verhalten der Leber selbst verursacht sind

*Fieber* besteht im allgemeinen auch im weiteren Verlauf der Hepatitis nicht Allerdings sieht man immer wieder Falle die unruhige Temperaturen aufweisen ohne daß cholangitische Prozesse oder sonstige Komplikationen in Betracht kommen

*Mellinghoff* beobachtete im postikterischen Stadium nicht nur bei *epidemischer* Hepatitis sondern auch bei sporadischen Fallen ein Nachfieber das nicht in Beziehung zu der Schwere und Verlaufsart stand und das er als allergisch hyperergische Reaktion deutet Nach meiner *Erfahrung ist dieses Nachfieber jedenfalls* nicht haufig zu beobachten Meiner Ansicht nach beruhen diese Fiebererscheinungen doch meist auf weiterschwelenden entzundlichen Prozessen vielfach gehen sie auch *wieder mit Leukocytosen einher* die wieder verschwinden Im weiteren Verlauf nahern sich auch die Leukocytenzahlen wieder der Norm die herabgesetzten steigen an und die erhoht gewesenen fallen ab Auch die Zusammensetzung des weißen Blutbildes nahert sich der Norm die lymphocytare Reaktion des Blutes nimmt zusehends ab Die erhohten Hb und Erythrocytenwerte machen Normalwerten Platz allerdings kann es jetzt bei schweren Fallen sogar zu sekundar anamischen Werten mit einem herabgesetzten Farbeindex kommen

Die Wendung zum Bessern kommt meist eindrucksvoll im Verhalten der *Diurese* zum Ausdruck Die Retentionsneigung fur Gewebswasser *laßt nach und es kommt* in Umkehr des Wasserwechsels nun zu einer uberschießenden Diurese Diese erfolgt meist synchron mit dem Nachlassen der Leberschwellung und dem Ruckgang *der subjektiven Beschwerden Insofern ist die Beobachtung des Wasserhaushalts ein* wichtiger diagnostischer Anhalt Wenn im Urin Eiweißspuren oder Formbestandteile vorhanden waren sind diese jetzt verschwunden Mit dem Abklingen des Ikterus verschwindet zuerst das Bilirubin aus dem Urin wahrend Urobilinogen und Urobilin noch vermehrt ausgeschieden werden Es kommt dabei eigentumlicherweise beim Abklingen des Ikterus zu einer Erhohung der Nierenschwelle fur Bilirubin So kann bei schweren Fallen schon bei Blutwerten von 4 5 mg% bei leichteren Erkrankungen von 2 3 mg% fur das Gesamtbilirubin die Urinausscheidung sistieren oder zum mindesten so stark absinken daß sie mit den ublichen Methoden nicht mehr nachweisbar wird (*Balker* und *Schulte*) Die Urobilinogen und Urobilinausscheidung nimmt im Verlauf ab Allerdings ist dies mit der ublichen Bestimmung durch die *Ehrlich*sche Aldehydprobe und das *Schlesinger*sche Reagens nicht zu entscheiden da diese ja auch Stercobilin und Stercobilinogen nachweisen Man muß demnach den qualitativen Nachweis mit der Biliviolinreaktion fuhren Tat*sachlich kommt es in der Periode des Abblassens* des Ikterus dadurch daß wieder vermehrt Galle in den Dunndarm ubertritt zu einer vermehrten Ausscheidung von Stercobilin also zu einem ganz normal zu wertenden Vorgang Das Verhalten des *Urobilinogens ist* demgegenuber *fur die Beurteilung der Leberleistung* ungleich wichtiger Wir machen das Verschwinden von Urobilin und Urobilinogen zum Gradmesser ob eine Hepatitis jetzt ausgeheilt ist oder nicht Tatsachlich kann aber auch noch zu diesem Zeitpunkt unter *Belastungen korperlicher wie diatetischer oder* medikamentoser Art immer wieder Urobilinogen als Zeichen der noch nicht gefestigten Leberfunktion nachweisbar werden

Auffallend ist nicht nur wahrend des weiteren *Ablaufs der Hepatitis sondern* auch weit in die Rekonvalescenz hinein eine erhebliche Mudigkeit und Schlaffheit Man muß eine Beziehung mit dem Muskelstoffwechsel annehmen *J Brugsch* spricht von einem myopathischen Syndrom" und ist der Ansicht daß *Storungen* im Kohlenhydrathaushalt im Kreatin Kreatinin Stoffwechsel und Porphyrinstoffwech

sel fur die Beziehungen zwis und Muskelfunktion verantwortlich zu machen sind.

Synchron mit dem Abfall p egels im Blute und dem Abblassen des Hautikterus zeigt sich auch l hin noch acholischen Stuhle wieder oder teilweise gefarbt sind len absonderung zeigt sich allerdings am fruhesten wann wieder G n ler Leber abgegeben wird Dann kann man schon bevor die achol eit der Stuhle makroskopisch verschwindet feststellen daß eine des Duodenalsaftes einsetzt. Allmählich nimmt der Gallenfarb bergalle wieder normale Beschaffenheit an und kann um Werte hwanken Will man in diesem Stadium einen Gallenblasenreflex ltat oder auch Hypophysin auslosen, so fallt er negativ aus Die hiert sich auf solche Reize noch nicht, was von *Kalk* auf noch u ammenhange zwischen der Leberfunktion und der Gallenblase wird Nach amerikanischen Autoren (*Beadinger Swift Gardn* es jedoch auch bei einer Hepatitis gelingen mit großen Dosen ne Gallenblasenfullung bei der Cholecystographie zu erreichen ngehalt des Serums nicht 11 mg% uber schreitet und die Bromsulfa mehr als 30% betragt. Man wird sich aber praktisch zu einer Ro der Gallenblase bei einer Hepatitis nur in Ausnahmefallen ent differentialdiagnostische Erwagungen dazu zwingen

Nicht immer ist der Verlauf der Hepatitis ein stetiger bis zur Ausheilung. Im Gegenteil gibt es vor allen de Hepatitiden aber auch bei allen anderen Hepatit herbeif nen oh Lebergroße und im Bilirubingehalt des Blutes auftreten die sich

gehend ist und manche Kranke klagen schon Tage vorher wieder uber Beschwerden im Oberbauch Druck in der Lebergegend auch Übelkeit losigkeit bis uber Nacht der Ikterus sich wesentlich verstärkt und die Leberschwellung erheblich zunimmt womit meist auch wieder eine starkere einhergeht Im Gegensatz zum Verhalten beim Übergang in eine atrophie ist kein Ruckgang der Lebergroße sondern im Gegenteil Schwellung vorhanden was bei der Ahnlichkeit der ubrigen Symptome sehr wertvoll ist und beachtet werden muß Die Dauer der Rezidive Starke verschieden aber ein solches Rezidiv verlangert naturlich Wenn eine Reihe von Rezidiven sich folgen resultiert damit ein Verlauf was meist doch nicht regelmaßig eine ungunstige Prognose tutionem ergibt Man spricht auch bei den leichtesten Graden von *stierung* was aber nur ein anderes Wort fur denselben Beg auch mit diesem geht eine Vermehrung des entzundlichen P

Parenchymuntergangs einher Man wird also zweckmaßigerweise an dem Begriff des leichten und schweren Rezidivs festhalten mussen Die Ursache eines solchen Rezidivs laßt sich manchmal ausfindig machen wenn ein katarrhalischer Infekt eine Angina oder irgendein anderer interkurrenter Infekt im *Lauf der Krankheit hinzu* kommt Man weiß daß alle diese Sekundarinfektionen auf eine in ihrer Resistenz geminderte Leber ungunstig wirken und Verschlechterungen im Gefolge haben Bekannt *ist daß auch toxische Substanzen die fur* eine gesunde Leber bei entsprechend geringer Dosis noch unschadlich sind bei der erkrankten Leber aber schon Schadigungen hervorrufen z B bei einer anikterischen Hepatitis Ikterus *hervorrufen konnen* Darunter ist der *Alkohol* zu rechnen auch Diatfehler und ungeeignete Medikamente (z B Atophan und atophanhaltige Mittel Barbiturate Morphium usw) In zahlreichen Fallen dagegen lassen sich bestimmte Ursachen nicht ermitteln Rezidive konnen auch bei sorgfaltigster Pflege und volliger Bettruhe trotz aller Vorsicht auftreten da sie an den naturlichen Verlauf der Krankheit gebunden sind Allerdings gehort die vollige Bettruhe zu den Grundbedingungen ich habe schon Rezidive auftreten sehen wenn die Patienten trotz arztlichen Verbots aufgestanden sind

*Laboratoriumsuntersuchungen Wenn eingangs gesagt wurde daß die Funktions* prufungen fur die Anfangsdiagnose einer Hepatitis diagnostisch nur eine beschrankte Bedeutung haben und daß die Hauptbedeutung dem klinischen Bild zukommt so *andert sich die Beurteilung grundlegend wenn wir jetzt den Ablauf der Krankheit* ubersehen wollen Gewiß werden wir aus dem klinischen Befund dem Ruckgang der Leber und Milz dem Abblassen des Ikterus nicht zuletzt auch dem zunehmenden Wohlbefinden des Kranken auf den Ruckgang der Erkrankung schließen konnen Auch wenn wir die Urobilinogenprufung im Urin heranziehen und sie auch nach steigender Belastung negativ finden werden wir nach dem klinischen Bild mit Fug und Recht schließen konnen daß die Hepatitis jetzt abgeklungen ist und der Patient jetzt wieder seine gewohnte Tatigkeit aufnehmen kann Aber nicht immer ist die Sachlage so klar vor allem bei den protrahiert verlaufenden oder auch mit Rezidiven einhergehenden Fallen Wir kennen auch Falle — und sie sind sogar in der Mehrzahl — wo ein oder das andere klinische Symptom nachhinkt sei es, daß die Leber noch vergroßert bleibt oder daß der Ikterus nicht ganz weichen will ja auch Falle bei denen wir auf Grund einer konstant positiven Urobilinogenprobe annehmen mussen daß doch noch nicht alles in Ordnung ist *In solchen Fallen brauchen wir dann notwendigerweise* die Kontrolle durch Funktionsprufungen um zu wissen wieweit die Funktion der Leber noch behindert ist

An Hand der Labilitatsproben laßt sich vielleicht schon vollig ausreichend die *Verlaufstendenz erkennen Nur muß beachtet werden daß die* Thymoltrubungsprobe noch eine Zeitlang auf positiven Werten bleiben kann wenn langst schon alle Erscheinungen abgeklungen und die ubrigen Proben negativ geworden sind Verhaltnismaßig bald wird die *Hangersche Cephalin Cholesterin Flockungsprobe* negativ Aber auch schon mit der Kadmiumprobe der Takata Reaktion der Grosschen Probe oder dem *Weltmannschen* Koagulationsband ist eine ausreichende Übersicht zu erlangen Fur die Praxis reicht im allgemeinen *eine einzige* Labilitatsprobe im jeweiligen Zeitabstand wiederholt aus nur fur die Beurteilung des Ausheilungs

terminus ist empfehlenswert nicht die Thymoltrubungsprobe zu wahlen Ein feines Maß gibt erfahrungsgemaß die Bromsulfaleinprobe Wenn bei der ublichen Methodik noch ein 45 Minuten Wert von uber 5% Retention besteht so sind noch immer Funktionsstorungen anzunehmen Von den Belastungsproben reicht allermeist die Galaktoseprobe aus wahrend die anderen Proben (z B Hippursaure Santonin Testacid) sich erubrigen Allerdings stehen manche Autoren auf dem Standpunkt die orale Hippursaurebelastung bilde einen besonders feinen Indikator fur die Parenchymschadigungen bei der akuten Hepatitis Es mag dabei daran erinnert werden was ganz allgemein im Kapitel Leberfunktionsprufungen uber die Vor und Nachteile besonders feiner Funktionsprufungen ausgefuhrt wurde Naturlich wird man einen besseren Überblick uber den Stand der Funktionsleistung bekom

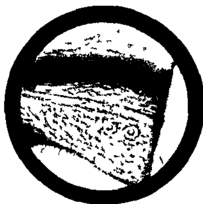


Abb 19 Große weiße Leber

men wenn man Funktionsprismen ansetzt also z B eine der Labilitatsproben eine Belastungsprobe und eine Farbstoffbelastung oder sogar verschiedene dieser Reihen Fur den Praktiker mag es dagegen genugen sich in nicht allzu komplizierten Fallen auf eine oder auch einige wenige dieser Proben zu beschranken Die Hauptbedeutung kommt der Kontrolle bei dem Auftreten eines Rezidivs zu oder dem Erkennen drohender Gefahr beim Übergang in die Atrophie und zuletzt bei der Entscheidung ob der Zustand der Leberfunktion die Annahme des Ausheilungszustandes zulaßt Solange die eine oder andere Funktionsprufung tatsachlich auch nach dem volligen Verschwinden des Ikterus und nach Ruckgang der Leberschwellung noch deutlich positiv ist (mit Ausnahme der Thymoltrubung) kann die Hepatitis noch nicht als ausgeheilt angesehen werden Es kann unter Umstanden noch Wochen dauern bis die letzten Funktionsstorungen verschwinden So lange ist der Kranke immer noch in Beobachtung zu behalten weil doch aus diesen Reststorungen ein Übergang in die chronische Form der Hepatitis hervorgehen kann In der großen Mehrzahl der Falle ist jedoch der Ausheilungszustand innerhalb 4 Wochen bis 3 Monaten mit normalem Ausfall der Leberfunktionsproben erreicht

*Bioptische Untersuchungen* In einem komplikationslos verlaufenden Fall erübrigt sich die bioptische Untersuchung *Sie kann nur in Frage kommen bei Komplikationen* oder bei ungewohnlich protrahierten Fallen mit Funktionsausfallen, wobei sich die Frage erhebt, tendiert dieser Fall schon ins chronische Stadium oder liegen noch akut entzundliche Veranderungen vor, so daß die Art des therapeutischen Vorgehens damit grundlegend beeinflußt wird *Kalk* fand bei der Laparoskopie in solchen protrahierten Fallen *einen Übergang der Leber von dem 1 Stadium* der großen roten Leber in das 2 Stadium, das er als große weiße Leber bezeichnet Die Leber ist dabei groß und hart, von weißlich- oder grunlichbrauner Farbe, ihre Oberflache ist nicht glatt wie die der Hepatitis, sondern ganz flach gehockert oder



Abb 20 Unterschiedlicher Befall der beiden Leberlappen Der rechte zeigt das Bild der großen weißen der linke der großen roten Leber

leicht gerunzelt Die Gallenblase ist dabei nicht mehr schlaff und leer wie bei der akuten Hepatitis, sondern ungewohnlich prall gefullt, wie eine Stauungsgallenblase mit deutlichen Gefaßerweiterungen an ihrer Oberflache Das histologische Bild wird weiter unten besprochen werden Die große weiße Leber ist nach *Kalk* eine reversible Storung, sie kann sich wieder ganz zuruckbilden und in Heilung ausgehen

Ein Beispiel gibt Abb 19

Nicht immer liegt bei protrahiert verlaufenden Fallen die sog weiße Leber vor Es kann sich auch herausstellen daß noch immer rezidivierende frische Entzundungen sich in der Leber abspielen wobei einzelne Leberlappen oder sogar einzelne *Abschnitte eines Leberlappens noch hochrot geschwollen* sind und histologisch die Zeichen der frischen Entzundung zeigen, wahrend die anderen Abschnitte schon ein Ausheilungsstadium aufweisen (Abb 20) Man kann sogar sagen daß dieses Verhalten bei den langerdauernden Fallen *die Regel darstellt und die frühere* Anschauung Lugen straft daß eine Hepatitis immer diffus und in gleichen Stadien sich uber die ganze Leber hin erstreckt Nicht selten sind perihepatitische Ver-

änderungen, die sich an einer ganz feinen schleierhaften Auflagerung über die Leberkapsel hin oder in Adhäsionen mit dem Netz oder dem Peritoneum faden- förmiger oder flächenhafter Art äußern können. Natürlich kann die bioptische Untersuchung auch überraschend schon Veränderungen ergeben, die für den Eintritt der Hepatitis in das chronische Stadium sprechen. Diese Bilder werden im nächsten Abschnitt geschildert werden.

## 7. Die cholangiolitische Form der Hepatitis

Relativ selten kommen abweichend von dem bisher besprochenen Bild Hepatitis- formen vor, die mit einer intrahepatischen Gallenstauung einhergehen und von *Watson* als cholangiolitische Form bezeichnet wurden. Erstmals wurden derartige Fälle 1940 von *Hanger* und *Gutman* bei Luesfällen mit Frühikterus unter der Behandlung mit Arsphenamin beobachtet, die unter dem Bilde einer Hepatitis verliefen, auffallend wenig Erscheinungen von Leberparenchymschädigungen bei der Funktionsprüfung aufwiesen, dagegen Erscheinungen eines Verschlußikterus zeigten. Dabei fand sich aber in diesen Fällen kein extrahepatisches Hindernis, auch keine Erscheinungen einer Cholangitis, so daß per exclusionem die Annahme be- rechtigt war, daß es sich um eine intrahepatische Gallenstauung handelte. In der Zwischenzeit sind ähnliche Beobachtungen von einer Reihe weiterer Autoren ge- macht worden, bei denen sich der Zustand nach Salvarsan-, Arsenphenamin- oder Arsenobenzoltherapie im Lauf der Luesbehandlung entwickelte. Von Wiener Autoren (*Benda, Rissel* und *Thaler*) wurde das Auftreten dieser intrahepatischen Gallenstauung als allergischer Vorgang angesehen und das Auftreten des Ikterus mit der Reaktion des 9. Tages nach *Milian-Keller* erklärt.

Wie aber weitere Beobachtungen ergeben haben, kommen solche Fälle auch ohne Lues und ohne Einwirkung von Salvarsan oder ähnlichen Präparaten vor. Schon *Eppinger* hat 1937 auf das Vorkommen einer cholangiolitischen Form des sog. katarrhalischen Ikterus aufmerksam gemacht, wenn er auch hervorhebt, daß diese Form selten ist. *Watson* und *Hoffbauer* haben jedoch besonders eindringlich auf das Vorkommen solcher abweichenden Formen auch bei Nichtluetikern und ohne Salvarsanbehandlung hingewiesen. Sie stellten dabei fest, daß diese Formen sowohl bei funktioneller Prüfung wie bei bioptischer Untersuchung mit einem normal oder nahezu normal reagierenden Parenchym einhergehen, im übrigen aber das Bild eines Stauungsikterus mit Vermehrung des prompt direkt reagierenden Bilirubins, Hypercholesterinämie, Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase und Hautjucken aufweisen. Dieser Befund wurde in der Zwischenzeit schon von vielen Seiten bestätigt. *Watson* und *Hoffbauer* sehen die cholangiolitische Form als eine Abart der Virushepatitis an und erklären sich das Zustandekommen durch eine erhöhte Permeabilität der Cholangiolen im Sinne einer funktionellen Schädigung. Sie glauben, daß diese Form der Hepatitis in die cholangiolitische Lebercirrhose übergehen und damit die Ursache einer sog. Hanotschen Cirrhose werden kann.

Tatsächlich sieht man immer wieder solche Fälle, die auf den ersten Blick als Hepatitis imponieren, auch entsprechende Prodromalerscheinungen und auch ganz

charakteristische Beschwerden aufweisen können die dann aber doch bei genauer Prüfung eine intrahepatische Stauung aufweisen Die Diagnose kann sehr große Schwierigkeiten machen und ist vielfach erst zu klären wenn sich bei der Operation kein Hindernis nachweisen läßt Ein solches Beispiel zeigt der folgende Fall

E Sch 58 J als epidemische Hepatitis eingewiesen 14 Tage vor der Einweisung gastrointestinales Vorstadium Ikterus Am 13 September 1950 Aufnahme Erheblicher Ikterus Leber 2 Querfinger glatt induriert Bilirubin im Serum 10,3 mg% (direkt 4,8 indirekt 5,5) Takata ± 70 mg% Thymol 6 E Im Urin Bilirubin ++ Ehrlich + Nach kurzem Rückgang wieder Anstieg des Bilirubins Bei der Laparoskopie am 14 November 1950 Beide Leberlappen vergrößert von graugrünlicher Farbe Rand abgestumpft Oberfläche leicht höckrig mit feinem weißlichem Netzwerk (s Abb 21) Histologisch erweiterte Gallenkapillaren mit Gallezylindern keine stärkere Parenchymschädigung Wegen Verdacht auf Verschlußikterus wurde die Patientin operiert Dabei fand sich nirgends an den



Abb 21 Cholangiolitische Hepatitis (intrahepatischer Verschluß Ikterus)

extrahepatischen Gallenwegen ein Hindernis oder Verschluß Bei der Choledochusdrainage wurden täglich bis zu 200 ccm Galle ausgeschieden Der Ikterus ging innerhalb 4 Wochen bis auf geringe Spuren zurück Geheilt entlassen

*Bergenfeldt* ist der Ansicht daß eine Hepatitis zu sekundären Erscheinungen eines Verschlußikterus dann führen kann wenn eine Schleimvermehrung und eine Ansammlung von exsudativen Produkten in den Gallenwegen auftritt die zu einer Abflußbehinderung in das Duodenum Veranlassung gibt *Sarles* fand nach einer Hepatitis eine Gallenstauung und Acholie von 4 Monaten Dauer die als Ursache eine radiometrisch festgestellte Papillitis hatte Solche Fälle sind natürlich nicht als cholangiolitische Hepatitis anzusprechen da ja auch ein extrahepatisches Hindernis vorlag Noch ungeklärt sind Fälle über die *Dible McMichael* und *Sherlock* berichteten wobei es sich um alte Leute handelt mit einem Stauungsikterus aber nicht nachweisbarem extrahepatischen Hindernis Nach der ganzen Schilderung könnte es sich auch bei diesen Fällen um intrahepatische Gallenstauung gehandelt haben Jedenfalls geht aus all den Berichten der Literatur hervor daß man immer wieder solche Fälle antrifft die nach dem ganzen Bild als extrahepatischer Stauungsikterus imponieren aber tatsächlich doch intrahepatisch verursacht sind

## 8 Ausheilungsformen der Hepatitis

Die meisten Falle von Hepatitis heilen aus Jedoch kann die Rekonvaleszenz auch bei einer unkomplizierten Hepatitis sich noch langere Zeit hinziehen Vor allem besteht vielfach noch Schwache und Leistungsunfahigkeit einzelne Patienten klagen noch uber gastrointestinale Beschwerden Das kann seinen Grund in Motilitats storungen vor allem im Duodenum aber auch in Neigung zu spastischen Erschei nungen im ganzen Magendarmtrakt finden vielfach bestehen auch noch Sekretions

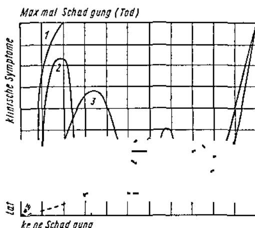



Abb 22 Schema der Verlaufsmoglichkeiten einer Hepatitis 1 Akute todlich verlaufende Hepatitis 2 Akute Hepatitis mit volliger Aushe lung 3 Akute Hepatitis mit Rez diven mit und ohne Remission in d e Cirrhose mundend 4 Latent bis zum Stadium fortgeschrittener Lebensinsuffizienz laufende Hepatit s [nach A L *Bloomfield* Amer J Med Sci 195 (1938) S 429]

storungen von seiten des Ma_ens vor allem mit Anacidität oder sogar Achylie Manchmal kommen auch sekundare Storungen der Pankreasfunktion in Betracht Auch kann es zu Dyskinesien der Gallenwege kommen und die Beschwerden konnen sich von der Leber nach der Gallengegend hin verlagern Aber alle diese Beschwerden klingen nach mehr oder weniger langer Zeit ab Andererseits gibt es auch Patienten die uber die ganze Krankheitszeit schon kaum Beschwerden hatten und nach dem Abblassen der Gelbsucht sich durchaus wohl und leistungsfahig fuhlen Man wird aber auch bei solchen Fallen damit rechnen mussen daß einige Wochen vergehen bis eine Restitutio ad integrum des Leberparenchyms eingetreten ist und noch zu einer Zeitspanne der Schonung raten um Ruckfalle zu vermeiden Wenn allerdings die Beschwerden s ch hartnackig uber Wochen und Monate hin erstrecken liegt der Verdacht vor daß solche Falle sich in das chronische Stadium hinuber entwickeln *Kunkel* allerdings stellte bei Nachpru fungen von Virushepatitisfallen bei 60% seiner Falle fest daß uber 2 Jahre noch Perioden von Beschwerden gastrointestinaler und

nervöser Art bestanden, obwohl diese Fälle dann doch noch völlig ausheilten Im Zweifelsfall ist eine bioptische Untersuchung entscheidend

Übersieht man eine große Zahl von Hepatitisfällen und hat Gelegenheit, sie nachzukontrollieren, so kann man sagen, daß die große Mehrzahl der Fälle auch noch nach Monaten voll zur Ausheilung kommen kann *Es bleiben aber doch Fälle* übrig, und der Prozentsatz dieser scheint größer zu sein, als man früher gedacht hat die allmählich aus dem subakuten in das chronische Stadium einmünden Wir müssen uns mit diesen *Fällen* noch näher im nächsten *Kapitel* beschäftigen Ein schematisches Bild über die Entwicklungsmöglichkeiten einer Hepatitis gibt das in Abb 22 wiedergegebene Schema von *Bloomfield,* das sowohl die Verlaufsarten der Hepatitis wie die Übergänge in chronische Formen aufzeigt

## 9. Die pathologische Anatomie der Hepatitis

Pathologisch anatomische Befunde lagen vor Anwendung der Leberpunktionen wenigstens bei beginnenden, aber auch bei leichten und mittelschweren Hepatitiden äußerst spärlich vor Sektionsbefunde lagen nur aus den Endstadien, also den Fällen mit akuter Leberatrophie, vor Nur bei Fällen, die anläßlich eines Unfalls oder einer Körperverletzung zur Sektion kamen, konnten frühere Stadien untersucht werden So hatte *Eppinger* Gelegenheit zu seinen ersten grundlegenden Untersuchungen, die ihn im weiteren Ausbau seiner Lehre zu der Anschauung führten daß es sich bei der Hepatitis um eine seröse Entzündung im Sinne *Rössles* handle, unterbaut durch tierexperimentelle Untersuchungen, die zu seiner Theorie der Permeabilitätspathologie führten Namhafte Pathologen (*Siegmund*) konnten sich *den Ausführungen Eppingers nicht anschließen Auch die Befunde der Leberpunktionen*, vor allem in den Anfangsstadien der akuten Hepatitis, lassen sich in vielem nicht mit den *Eppinger*schen Anschauungen in Einklang bringen (*Axenfeld* und *Brass, Voegt, Kühn, Winter, Altmann u a) Es wurde hier zu weit in spezielle* theoretische Einzelheiten gehen, die verschiedenen Einwände zu zitieren Sie sind in meinem Handbuchabschnitt eingehend gewürdigt

Wichtig sind in dieser Hinsicht die *Frühbefunde beim ersten Beginn einer* Hepatitis *Voegt* hatte seinerzeit Gelegenheit, solche Befunde durch Leberpunktion zu sichern Er fand als erste Anzeichen entzündliche Veränderungen an den Blutkapillaren der Leber und spricht von Capillaritis, wobei er die *Befunde an den* Leberkapillaren mit denen des Gefäßknäuels der Niere bei akuter Glomerulonephritis in Vergleich setzt Erst sekundär kommt es nach ihm zu degenerativen Veränderungen am Leberparenchym

*Thaler* hat sich neuerdings wieder der Histologie der Virushepatitis zugewandt Nach ihm ist bei *Einsetzen der Gelbsucht* bereits das typische Bild der Virushepatitis vorhanden, wobei er auf Aufblähung der zentralen Leberzellen mit Nachweis von roten Körpern und Einschlußkörpern, Retikuloendothelreaktion und Ödem der Periportalfelder hinweist Der Krankheitsbeginn wird nach ihm durch zahlreiche Leberzell und Retikuloendothelmitosen und die ortsständige *Zellwucherung in den* unscharf begrenzten Periportalfeldern besonders charakterisiert *Bei zunehmender Gelbsucht* entstehen durch den zentral beginnenden und peripherwärts fortschrei

tenden Zerfall von Leberzellen die zentralen Parenchymnekrosen und durch den Untergang kleiner intraacinöser Leberzellgruppen die ikterischen Herdnekrosen. Gegen Ende der 1. Gelbsuchtswoche verschwinden die Leberzellmitosen und mit Anfang der 2. nimmt die früher meist nur in mäßigem Ausmaß vorhandene entzündliche Infiltration der Periportalfelder rasch zu. Dabei kann bei schweren Hepatitisfällen die Entzündung auf die Läppchenperipherie übergreifen, wobei meist auch periphere Parenchymnekrosen zu beobachten sind. Der Glykogengehalt der Leberzellen scheint im akuten Krankheitsstadium abzunehmen; völlig glykogenfrei waren aber Leberzellen mit schweren Degenerationszeichen. Andere Autoren wie *Krarup* und *Axenfeld* und *Brass* konnten im akuten Stadium keine Glykogenverminderung feststellen.

Beim *Abblassen der Gelbsucht* werden bei einem großen Teil der Fälle in relativ kurzer Zeit die rasch gereinigten zentralen Parenchymnekrosen und die ikterischen Herdnekrosen vom umgebenden unversehrten Parenchym im wesentlichen durch amitotische Zellvermehrung wiederhergestellt. Eine Restitution der peripheren Nekrosebezirke hingegen kann wegen des eingetretenen Kollapses im allgemeinen nicht erfolgen. Die Leberzellen laden sich mit grobscholligem Glykogen auf, die Zahl der Kupfferschen Sternzellen nimmt ab und sie schwellen ab, die Retikuloendothelwucherungen treten dagegen durch schärfere Begrenzung und intensivere Färbbarkeit ihrer Zellkerne noch auffälliger in Erscheinung als früher. Die Infiltration der Periportalfelder besteht zumeist weiter, hat aber nun häufig einen kleinrundzelligen Charakter angenommen. Während *Axenfeld* und *Brass* angeben, daß erst einen Monat nach Gelbsuchtsbeginn Bindegewebsvermehrungen zu beobachten sind, konnte *Thaler* schon nach der 2. Gelbsuchtswoche solche in mäßigem Grade feststellen. Es fand sich eine Vermehrung und Verdickung der um die Zentralvenen gelegenen kollagenen Fibrillen und Gitterfasern, und zwar sowohl der zirkulär als auch der längs verlaufenden Fasern, ferner eine Verdickung einzelner mit den Läppchenkapillaren verlaufender intraacinöser Fibrillen und eine Faservermehrung in den Portalfeldern. In einzelnen Fällen kann diese Faservermehrung sich in den nächsten Wochen steigern und in die posthepatitische Sklerose übergehen.

Ist die *Gelbsucht verschwunden*, so ist bei leichten Fällen kein sicherer krankhafter Befund nachzuweisen. Auch wenn die Veränderungen schwerer waren, weisen nach *Thaler* nur mehr Unregelmäßigkeiten der wiederhergestellten zentralen Balkenstruktur und Ungleichheit in der Größe der zentralen Leberzellen auf den früher vorhandenen Parenchymschaden hin. Außerdem bestehen noch retikuloendotheliale Restknötchen und eine chronisch-entzündliche Infiltration der Periportalfelder, manchmal auch noch die erwähnten Bindegewebsvermehrungen. In den zentralen Leberzellen finden sich vermehrt Gallenpigment und in den Periportalfeldern mit Bilirubinkörpern beladene Makrophagen. Nach einigen Wochen bilden sich auch diese Veränderungen zurück. *Axenfeld* und *Brass* nehmen an, daß die Ausheilung sich über 6 Monate erstrecken kann. *Thaler* konnte jedoch dies nur nach schweren Parenchymschäden beobachten, die aber zu bleibenden Veränderungen führten.

Die Leberzellveränderungen bei anikterischer Hepatitis sind nicht immer leichter als bei den ikterischen Fällen.

## 10. Die Therapie der akuten Hepatitis

Die Gesichtspunkte der Therapie der akuten Hepatitis unterscheiden sich in keiner Weise nach der Ätiologie der betreffenden Hepatitis. Es können also die entscheidenden Prinzipien für alle Formen einheitlich besprochen werden. Nur hinsichtlich der *Prophylaxe* kommen spezielle Maßnahmen für die Formen der Virushepatitis in Betracht, während sie bei anderer Ätiologie hinfällig sind.

Bei der epidemischen Hepatitis wird von amerikanischen Autoren die *prophylaktische Anwendung von Gammaglobulin* empfohlen in Form einer intramuskulären Injektion von 0,06—0,15 ccm je Pfund Körpergewicht. Allerdings kommt eine solche prophylaktische Injektion nur in solchen Fällen in Betracht, in denen sicher feststeht, daß es sich um Virushepatitis handelt. Dies kann im allgemeinen nur angenommen werden, wenn es sich um Krankheitsfälle im Rahmen einer bekannten Epidemie handelt. Man wird auch dabei das prophylaktische Vorgehen nur anraten, wenn es sich um einen Fall im Inkubationsstadium handelt oder wenn schon vorher eine gesteigerte Infektionsgefahr besteht, also in Schulen, Kinderheimen, Kasernen oder sonstigen Massenanhäufungen von Menschen beim Ausbruch einer Epidemie. In einem späteren Zeitpunkt der Krankheit ist eine solche Prophylaxe wertlos. *Kunkel* und *Hoagland* haben über eine solche günstige Wirkung der Prophylaxe an Hand von Epidemien bei einzelnen Familien wie ganzen Lagern berichtet. Bei der hämatogenen Form der Virushepatitis soll sich Gammaglobulin prophylaktisch weniger gut empfehlen. Auch bei der Anwendung größerer Mengen als 20 ccm und mehrmaliger Wiederholung ist der Erfolg nicht gesichert. Es kann dadurch zu erheblicher Verlängerung der Inkubationszeit kommen (*Stokes* u. Mitarb.). Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe liegen bei uns in Deutschland noch nicht vor, wenngleich die Möglichkeit einer Anwendung jetzt gegeben ist.

Die *Prophylaxe der hämatogenen Hepatitis* steht und fällt mit der ausreichenden *Sterilisierung der Instrumente für parenterale Injektionen und Blutentnahme* (*Kikuth*). Die Gefahr der Übertragung mit Bluttransfusionen liegt in der Anwendung der Blutkonserve. Sie ist bei uns geringer als in Amerika, weil bei uns die Sammelspender keine überragende Rolle spielen. Aber auch bei jedem Einzelspender ist strenge Auswahl, aber auch Einschränkung in der Zahl der Transfusionen nach strenger Indikation angezeigt. Nach den Ausführungen von *Hahn*, der eine Virusübertragung auf oralem Wege für möglich hält, ist in Epidemiezeiten der Genuß ungekochter Speisen zu widerraten. Eine Inaktivierung des Hepatitisvirus durch prophylaktische Chlorierung des Trinkwassers ist zwar von *Neefe* u. Mitarb. experimentell erprobt, aber noch nicht im großen versucht worden.

Eine *Therapie im Prodromalstadium* ist nur dann möglich, wenn es als solches erkannt wurde. Auch dabei kann dies meist nur in Epidemiezeiten verdachtsweise angenommen werden. Meist wird es der Fall sein, daß die Kranken in diesem Stadium symptomatisch behandelt werden, bis sich herausstellt, daß es sich um den Beginn einer Hepatitis handelt. Wie in jedem Falle, so ist auch bei diesen Prodromalerscheinungen und ganz besonders bei diesen, wichtig, daß der Arzt keine Polypragmasie treibt und nicht viele differente Arzneimittel anwendet, damit die hepatotoxischen Erscheinungen sich nicht noch verstärken. Es ist auf

alle Fälle wichtig die Entwicklung des Krankheitsgeschehens zu beobachten und lieber abzuwarten als durch voreilige Maßnahmen noch einen zusätzlichen Leberschaden hervorzurufen.

*Eppinger* hat seinerzeit von seiner Anschauung ausgehend, daß es sich beim katarrhalischen Ikterus um eine Darmintoxikation handle, für die Therapie des *Inkubationsstadiums wie auch für das Einsetzen jedes beginnenden katarrhalischen* Ikterus sofort energische Abführmaßnahmen gefordert. Er empfahl Abführen mit Kalomel (0,2—0,4 g), eventuell bei Obstipation Istizin (0,25 g), Podophyllin (0,05—0,1 g) allein oder mit Bitterwasser kombiniert. Nun nimmt man ja auch heute an, daß der Infektionsweg für die Virushepatitis auf dem oralen Wege erfolgt und selbst *Stokes* spricht von der Möglichkeit, daß das Virus bei der Hepatitis wieder in die Galle ausgeschieden wird, damit in den Darm gelangt und beim Sitz in der Darmschleimhaut wieder Toxine an die Leber abgeben kann. Aber wenn man bedenkt, daß man mit Abführungsmaßnahmen selbst im allerersten Beginn zu spät kommen wird, um die Krankheitserreger aus dem Darm zu entfernen, ehe sie schon ihr Toxin an die Leber abgegeben haben, so wird man sich von einer solchen Therapie nichts versprechen können. Tatsächlich sind ja die Beschwerden des Prodromalstadiums zumal die gastroenteritischen ein Zeichen dafür, daß die Intoxikationserscheinungen schon eingesetzt haben. Diese Toxine haften schon am Leberparenchym und sind durch Abführmaßnahmen nicht mehr zur Ausscheidung zu bringen. Es könnte sich also nur darum handeln, die noch im Darm vorhandenen Erreger vollends zu beseitigen. Dieselben Gesichtspunkte treffen auch für die seltenen Fälle von wirklich gastrointestinal durch Intoxikation bewirktem katarrhalischem Ikterus zu. In den seltensten Fällen wird man die Diagnose stellen können, bevor der Ikterus sich bemerkbar macht. Ist aber der Ikterus schon eingetreten, so haben sich nach umfassenden Erfahrungen an Hand vergleichender Therapie im 2. Weltkrieg bei Anwendung von Abführmaßnahmen keinerlei entscheidende Erfolge erzielen lassen. Für alle übrigen Formen von Hepatitis, die hämatogene Form und auch zahlreiche Formen von toxischer Hepatitis läßt sich schon theoretisch keine Wirkung durch Abführen erhoffen.

In neuerer Zeit ist ein viel aussichtsreicherer Weg vorgeschlagen worden für die Behandlung der beginnenden Hepatitis, nämlich die *Aureomycinbehandlung*, bei der die Absicht zugrunde liegt, das Virus selbst unschädlich zu machen, sei es auf seinem Weg durch den Magendarmkanal oder schon in der Leber (*Russel, Shaffer u. Mitarb., Demeulenaere*). *Man gibt 5—8 Tage täglich, in 6stündigen Portionen* verteilt, anfangs 2,0 g, später nur noch 1,0 g. *Russel* hat in den ersten 3 Tagen die orale Medikation kombiniert mit täglichen intravenösen Infusionen von 0,5 g Aureomycin. Da diese Infusionen leicht zu Übelkeit und auch thrombophlebitischen Reizzuständen führen können, habe ich seit langem auf die intravenöse Beigabe verzichtet und behandle nur noch oral. Während man ja neuerdings mit kleineren Dosen bei anderen Indikationen auszukommen glaubt, habe ich doch für die ersten Tage noch mit der Anfangsdosis von 2 g begonnen, da ich der Ansicht bin, daß in diesem Stadium eine gleichermaßen massierte Dosis am Platze ist. Mit dieser Aureomycintherapie glaube ich doch in einem gewissen Prozentsatz der Fälle Günstiges gesehen zu haben, wenn man spätestens am ersten oder zweiten Tag des

Auftretens des Ikterus mit der Behandlung einsetzt. Auch hier wird man nur selten Gelegenheit haben, noch im Prodromalstadium anfangen zu können, was natürlich theoretisch die besten Aussichten eröffnete. Ist schon einmal der Ikterus in vollem Schwunge, so ist von der Aureomycintherapie zu dieser Zeit nichts zu erwarten. Von etwa 30 Fällen, die ich mit Aureomycin behandelte, weil sie rechtzeitig in die Klinik kamen, zeigten 9 einen deutlich abgekürzten Verlauf, während bei den anderen Fällen der Hepatitisverlauf unverändert war. Es war also keineswegs so, daß man, wie bei den Fällen von *Russel* und *Demeulenaere*, von einer hundertprozentigen Wirkung sprechen konnte. Immerhin kann man auch für die Praxis den Versuch einer Aureomycinbehandlung in zeitlich geeigneten Fällen empfehlen. Bei der kurzen Dauer der Aureomycinanwendung sind ja keine Nebenerscheinungen (s. S. 51) zu befürchten.

Ist die Diagnose einer Hepatitis entweder mit dem Auftreten einer Gelbsucht oder vorher im Prodromalstadium erkannt, so sind die 3 hauptsächlichen Grundprinzipien der Therapie *Bettruhe, Wärme und Diät.*

Das Einhalten *strenger Bettruhe* ist unbedingtes Erfordernis. Nicht nur die Erfahrungen des Krieges haben das gelehrt, da lange Transporte und Bahnfahrten vielfach eine längere Krankheitsdauer und verzögerte Rekonvaleszenz im Gefolge hatten, während die Hepatitiskranken, die in Lazaretten nahe der Front untergebracht wurden, meist rasch wiederhergestellt waren, sondern auch die der täglichen Praxis. Ich habe es immer wieder erlebt, daß sich bei Hepatitiskranken, die ihrem Beruf nachgingen, der Ikterus verstärkte und ein Abklingen der Krankheitserscheinungen erst erfolgte, nachdem sich die Patienten zur völligen Bettruhe entschlossen. Leider sind viele Kranke bei ihrer Beschwerdefreiheit geneigt, ihre Krankheit zu leicht zu nehmen. Manchmal rächt sich dies bitter. Viele protrahierte Verläufe und auch Komplikationen mit Übergang in Atrophie können die Folge des Nichteinhaltens dieser wohlbegründeten Vorschrift sein. Es ist festgestellt, daß die Durchblutungsverhältnisse der Leber im Liegen und Stehen grundlegend anders sind. Da die Durchblutung der Leber aber zur Wiederherstellung ihrer Funktionen ausschlaggebend ist, wie sich mehr und mehr herausstellt, ist die horizontale Lage in völliger Bettruhe die Stellung, die für die Leber die optimalen Bedingungen herstellt. Die Bettruhe muß über Wochen eingehalten werden, bis die Funktionen sich einigermaßen wiederhergestellt haben, die Leber ihre alte Größe unter dem Rippenbogen angenommen hat und auch beim Liegen die Urobilinogenausscheidung nicht mehr vermehrt ist. Man wird den Kranken dann versuchsweise wieder stundenweise aufstehen lassen. Nimmt nach dem Aufstehen die Urobilinogenausscheidung nicht zu und vergrößert sich auch die Leber nicht mehr, so kann successive die Belastung gesteigert werden. Im anderen Falle muß dagegen noch eine Weile zugewartet werden, bis sich die Leberfunktion noch besser stabilisiert hat. Man wird also mit dem Aufstehen ein gleiches Verfahren einhalten, wie man es nach einer akuten Glomerulonephritis mit gleichzeitiger Kontrolle der Erythrocyten oder Eiweißgehaltes des Urins durchführt.

Wenn sorgfältige neuere amerikanische Untersuchungen auch gezeigt haben, daß die Durchführung strenger Bettruhe keine unbedingte Notwendigkeit ist und sich der Krankheitsverlauf nicht ändert, wenn man den Patienten gestattet, nach Be-

lieben aufzustehen so mochte ich dem entgegenhalten daß es sich bei den Versuchspersonen um junge kraftige Soldaten handelte Eine Verallgemeinerung der an diesen jungen Mannern gewonnenen Erfahrungen scheint mir daher nicht angebracht

Die *Warmebehandlung* der Lebergegend ist ebenfalls ein Moment von großter Wichtigkeit Am besten fuhrt man dies in Form heißer Kataplasmen fur 1—2 Stunden nach jeder Mahlzeit durch Solange die Krankheit noch im ansteigenden Stadium ist wird man diese heißen Leibwickel 3mal taglich durchfuhren Spater kann man auf 2 zuletzt sogar zumal wenn die Patienten schon aufstehen auf 1mal am Tage am besten nach der Mittagsmahlzeit zuruckgehen Eine Dauerbewarmung der Leber hat keinen Sinn da bekanntermaßen die intermittierende Warmeanwendung fur die Anregung der Durchblutung der Leber ausschlaggebend ist *Schwiegk* hat experimentell nachweisen konnen daß unter der Wirkung heißer Kataplasmen die Leber besser durchblutet wird Trockene Warme wie ein elektrisches Heizkissen bewahrt sich nicht so sehr wie feuchte Warme Auch Kurzwellendurchflutungen leisten in diesem akuten Stadium nicht dieselben Dienste Dagegen sind Moorumschlage Fangopackungen oder sonstige Kompressen mit einem Material das die Warme langer anhalten laßt durchaus angebracht (Kartoffelumschlage Leinsamenumschlage usw ) Naturlich kommt auch unter diesem Gesichtspunkt die konstante Warmhaltung bei strenger Bettruhe zur Geltung

Die *Diat* des Hepatitiskranken hat im Lauf der letzten Jahre manche Wandlung durchgemacht Sie war noch vor 10 Jahren durch die Anschauungen *Eppingers* von der Schadlichkeit des Eiweißes beherrscht und bestand aus einer kohlenhydratreichen Kost mit Zugaben von Gemusen und Obst aber Vermeidung jeglichen Eiweißes und Fetts Damit ergab sich bei allem Raffinement der Kochkunst zwangsmaßig eine Eintonigkeit der Zusammensetzung die sich zumal bei wochenlanger Durchfuhrung auf den Appetit und damit auf die Kalorienzufuhr auswirkte Ausgehend von den experimentellen Beobachtungen uber die ungunstigen Wirkungen des Eiweißmangels und uberhaupt der Mangelernahrung auf die Leber wodurch sogar Lebernekrosen *(Himsworth)* erzeugt werden konnten haben angelsachsische Autoren gefordert daß die Kost der Leberkranken nicht nur kohlenhydratreich sondern sogar eiweißreich sein soll wobei speziell von amerikanischer Seite auf volle sogar uberreichliche Kalorienzufuhr Wert gelegt wurde Dabei wurde auch davon abgegangen das Fett zu beschranken um die Moglichkeit einer Kalorienerhohung zu erreichen ja manche Autoren erhohten sogar die tagliche Fettmenge auf 200 g in Form von Butter Molkereifetten und Ölen um Kalorienzahlen von 4000—5000 am Tag zu erreichen Wahrend amerikanische Autoren (*Rimmermann* u Mitarb ) nicht so hohe Fettmengen wahlten aber doch fur die Diat der akuten Hepatitis 300 g Kohlenhydrate 75—150 g Eiweiß und 50 g Fett vorschlugen sind englische Autoren wie *Wilson* und *Darmedy* zuruckhaltender Sie geben auch reichlich Kohlenhydrate aber insgesamt nur 60 g Eiweiß bis insgesamt 1900 Kalorien taglich wobei Fette vermieden aber taglich ½ Liter Milch und 1 Ei verabreicht werden

Die Erfahrungen in den letzten Jahren bei uns in Deutschland die erst seit der Wahrungsreform 1948 uberhaupt die Moglichkeit gaben reichlichere Eiweißmengen

zuzugeben, haben ergeben, daß unsere Kranken diese hohen Kalorienmengen meist nicht bewaltigen konnen Es ist deshalb auch nicht moglich, sie so mit Eiweiß und Fett zu uberfuttern Ganz abgesehen davon hat sich die Überzeugung durch gesetzt, daß es wenigstens in der ersten Zeit der akuten Erkrankung schon theo*retisch nicht angezeigt ist, so hohe Dosen zu geben,* weil anzunehmen ist, daß die Stoffwechselfunktion der Leber so geschadigt ist, daß sie zum mindesten die Eiweißmengen gar nicht verarbeiten kann Dazu kommt noch die klinische Beobachtung, daß *die Patienten in der ersten Zeit noch so uber Appetitlosigkeit klagen* und sogar vielfach einen Widerwillen gegen Fleisch und Fett haben, daß man ihnen nennenswerte Nahrungsmengen gar nicht aufzwingen kann und sich begnugen muß, ihnen leichteste Speisen, wie gut vertragliche Kohlenhydrate in Pudding und Breiform mit Obstsaften oder Kompotten, mit Muhe einzuverleiben Manche Kliniker lassen aus diesem Grunde den Hepatitiskranken einige Tage hungern was meines Erachtens ein unnotiges Extrem darstellt, oder empfehlen, wie *Jahn*, in Reminiszenz an fruhere Zeiten eine einseitige Reiskost Ich glaube, daß in diesem Punkte jede Einseitigkeit falsch ist und man besser daran tut, den Patienten eine sogenannte gesteuerte Wunschkost zu erlauben d h sich nach ihrem jeweiligen Appetit und Geschmack zu richten, wobei naturlich das Kostregime im Prinzip gewahrt bleiben muß Ich stimme in dieser Ansicht vollig mit der von *Staub* und *Jacobi* vertretenen uberein Laßt man dem Patienten fur diese ersten Tage seinen *Willen, wobei man ihm leichte Kohlenhydrate, Obstsafte, Kompotte, leichteste* Gemuse wie auch Milch und Milchspeisen anbietet, so wird in kurzer Zeit die Appetitlosigkeit nachlassen und der Kranke von selbst den Wunsch nach einer Erweiterung seiner Kost außern Jetzt ist der Augenblick gekommen, in dem man die weitere Aufbaudiat nach den oben genannten Gesichtspunkten einsetzen lassen kann Die Hauptmenge der Ernahrung wird nach wie vor von den Kohlenhydraten bestritten werden Eiweiß wird anfanglich zweckmaßigerweise gegeben in Form von Eiern Milch und Milchprodukten, wovon vorzuglich der Quark geeignet ist, der aber in großen Mengen auch wieder nicht genommen wird, spater wird man zu zartem magerem Fleisch und auch Fisch ubergehen konnen Ich gebe meinen Patienten als Übergang eine Leberdiat *I mit 50 g Eiweiß taglich, bei weiterer Besserung* gehe ich zu der Leberdiat II uber, die 100 g Eiweiß und mehr enthalt Fette sind in dieser Kost nur so weit erlaubt wie sie zur Anregung des Appetits erforderlich sind Es muß ein Haupterfordernis sein, diese Leberdiat so schmackhaft wie moglich zu machen, um die Kranken zum Essen anzuhalten Dies gelingt bekanntlich nicht genugend bei Fettentzug Die Diat kann auch in maßigem Grade durch Gewurze schmackhaft gemacht werden, sie muß nicht kochsalzarm sein, wenn auch ein Übermaß von Kochsalz vermieden werden soll Bei den seltenen Formen von Ödemneigung bei akuten Zustanden hat sich ubrigens auch Natriumfreiheit der Kost nicht als ausschlaggebend gezeigt

*Wir konnen sagen, daß bei diesem Diatregime einer kohlenhydrat- und eiweiß*reichen Kost unter maßiger Beschrankung von Fett die Patienten sich wohlbefinden mit der notigen kuchentechnischen Abwechslung der Appetit angeregt wird und Gewichtszunahmen zu erzielen sind Es ist fur den der die fruhere Diat der Leberkranken kennt, uberraschend, wieviel besser die Kranken die neue Diat mit

Appetit genießen Zweifellos trägt nicht nur die Einzelzusammensetzung sondern auch das Erreichen einer günstigeren Gesamtkalorienmenge wesentlich zu dem besseren Gesamtresultat bei Eines ist jedenfalls sicher Die früher angenommene Schädlichkeit des Genusses von Eiweiß für den Leberkranken ist sicher nicht begründet

Es werden heute noch bei akut Leberkranken von manchen Ärzten und Sanatorien Rohkostkuren oder vegetarische Kuren verordnet und diese Patienten wochenlang ja monatelang mit einer solchen blanden Kost behandelt Man kann nach den heutigen Kenntnissen sagen daß ein solches Vorgehen einem Kunstfehler gleichkommt Ich habe in meiner Klinik einen solchen Patienten mit einer protrahierten epidemischen Hepatitis eingeliefert bekommen der 8 Wochen in einem Sanatorium mit Rohkost behandelt worden war Der Patient hatte Ödeme und einen Ascites dabei bei vollausgebildetem klinischem Bild einer Hepatitis eine beträchtliche Verarmung seines Gesamteiweißes im Blutserum mit entsprechendem Abfall der Albumine und Erhöhung der Globuline Mit unendlicher Mühe gelang es mit eiweißreicher Kost Albumininjektionen und der übrigen intensiven Therapie die Ödeme und den Ascites zu beseitigen die wohl zusätzlich durch den Eiweißmangel hervorgerufen waren und in monatelangem Verlauf die Hepatitis zur Heilung zu bringen

Als unterstützende Therapie kann man Traubenzucker per os reichlich entweder in den Speisen verteilt oder als Tee mit Traubenzucker auch als Saft geben Man gibt zum mindesten 3mal täglich 2 Eßlöffel also etwa 100 g Als Erklärung nahm man früher an daß die Glykogenbildung in der Leberzelle gefördert und dadurch eine Heilwirkung ausgeübt werde Nach der Theorie von *Baumgartel* wirkt sich *aber die Traubenzuckerzufuhr therapeutisch dadurch aus daß damit eine Durch*spülung der Leberzelle erfolgt die toxin und gallehemmierend wirkt und das Bilirubin ins Blut überführt Neuerdings wird vor allem von österreichischen Klinikern der *Lävulose* der Vorzug vor dem Traubenzucker gegeben weil die Lävulose rascher von der Leber resorbiert wird und eine bessere Glykogenanreicherung der Leber erzielt werden soll (*Schnetderbaur Lasch*) Die Beobachtungen von *Hittmair* sind allerdings nicht sehr beweisend in dieser Richtung Ich habe an meiner Klinik streng vergleichende Untersuchungen bei akuten Hepatitiden ausgeführt und nicht feststellen können daß die Lävulose mehr leistet als der Traubenzucker in Form des Dextropur

Die lange Jahrzehnte geübte *Insulin Traubenzucker Therapie* ist in Verruf gekommen seit *Brentano* an der *von Bergmann*schen Klinik feststellte daß unter Insulinwirkung das Leberglykogen abnehme Es sprechen verschiedene Gesichtspunkte dafür daß das Verhalten des Leberglykogens wahrscheinlich gar nicht entscheidend für die Wirkung dieser Therapie ist wobei darauf hinzuweisen ist daß die neueren bioptischen Untersuchungen gar nicht die früher vermutete Abnahme des Glykogens in der Leberzelle bei den akuten Formen bestätigen konnten Noch 1944 bestritt *v Bergmann* nicht die günstigen Wirkungen dieser Therapie und räumte ein daß diese auf noch unbekannte Faktoren zu beziehen sein könnten Wenn *v Bergmann* 1948 meint die Insulin Traubenzucker Therapie sei zu verbieten so übersieht er die vielfältigen Erfahrungen der Klinik und Praxis der

Leberkrankheiten in den letzten Jahrzehnten, die doch aus der Praxis am Krankenbett stammen und in Widerspruch mit den theoretischen Anschauungen stehen Fur eine unkomplizierte Hepatitis braucht man kein Insulin, aber bei hartnackigen und langwierigen Fallen habe ich haufig mit vollem Erfolg auf die Insulin Trauben zucker Therapie zuruckgegriffen und habe erlebt, daß Falle, die auf alle Arten moderner Therapie nicht reagierten, bei diesem Vorgehen prompt ansprachen Allerdings verwende ich nicht große Dosen wie *Eppinger*, sondern gebe nur höchstens 2mal am Tag 5 E Altinsulin, mit 30 g Traubenzucker per oral etwa 15 bis 20 Minuten nach der subkutanen Injektion Intravenose Traubenzuckerinjektionen bei gleichzeitigen Insulinspritzen halte ich ebensowenig wie intravenose Insulinspritzen fur zweckmaßig wegen des zu raschen Anstiegs und Abfalls der Blutzuckerkurve Dagegen sind intravenose Traubenzuckerinjektionen ohne Insulin durchaus angebracht Auch *Kalk* und *Watson* halten bei geeigneten Fallen noch immer die Insulin Traubenzucker-Therapie fur angezeigt

Über den Wert der *medikamentosen Therapie* mit lipotropen Stoffen, Vitaminen und Hormonen ist in den letzten Jahren viel geschrieben worden Wenn wir zu einem Urteil kommen wollen, so mussen wir unterscheiden zwischen 1 der unkomplizierten Hepatitis und 2 den Komplikationen

*Ich habe an meiner Klinik jahrelang, fußend auf den Prinzipien der vergleichen* den Therapie, die verschiedensten Gruppen von unkomplizierten akuten Hepatitiden untersucht und bin zu dem Resultat gekommen, das sich in Tab 2 wiedergegeben findet Es findet sich dabei der therapeutische Erfolg bei Methionin-, Cholin, Laktoflavin- und Lavulosebehandlung in Vergleich gesetzt mit einer Gruppe von Fallen, die außer Bettruhe, Warme, Diat und Traubenzucker keine sonstigen Medikamente verabfolgt bekamen Wahrend die Kontrollgruppe mit *100 bezeichnet* wird, zeigen Werte uber 100 schlechtere, unter 100 bessere Resultate an, wobei im ganzen 8 verschiedene Funktionen zum Vergleich herangezogen wurden Aus der Tabelle geht hervor, daß mit Ausnahme der Cholingruppe alle anderen Gruppen schlechter abschnitten als die nicht mit Medikamenten behandelte Kontrollgruppe, und auch bei der Cholingruppe findet sich nur eine so kleine Abweichung nach dem Besseren daß sie innerhalb der Fehlerquelle bleibt Daraus ist der Schluß berechtigt, daß es bei der unkomplizierten akuten Hepatitis genugt, die altbekannten Prinzipien der Bettruhe Warme, Diat und Traubenzuckerzufuhr einzuhalten, daß aber mit einer zusatzlichen medikamentosen Therapie kein weiterer Erfolg zu erwarten ist, was Krankheitsschwere, Verlauf und Dauer der Krankheit anbelangt

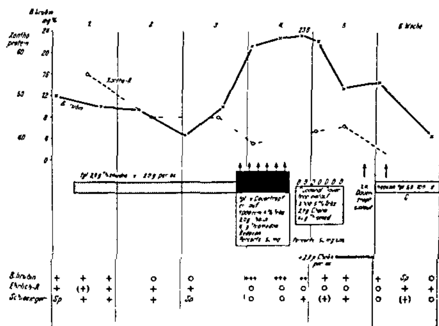
Etwas anders liegen die Dinge, wenn es sich um *Komplikationen* handelt oder besonders schwere Verlaufsformen vorliegen In diesem Falle ist eine aktive Therapie angebracht, sobald sich die ersten Anzeichen einer Verschlimmerung bemerkbar machen oder aber auch ein protrahierter Verlauf eintritt, der ja meist auf einen schwelenden und nicht zur Ruhe kommenden Entzundungsprozeß hinweist und plotzlich in einen gefahrlichen Zustand umschlagen kann Die besten Erfolge haben wir dann bei einem massierten Vorgehen Ich habe dabei die besten Resultate mit einer Kombination von Cholin und Methionin in intravenoser Injektion oder Dauertropfeinlauf mit Traubenzucker oder Lavulose, moglicherweise kom

Tab 2 Vergleich verschiedener Therapieverfahren bei akuter Hepatitis (200 Fälle)

| | A<br>Diät + Traubenzucker | B<br>Methionin | C<br>Laktoflavin |
|---|---|---|---|
| I Allgemeine Beurteilung des Erfolgs (165) Fälle | | | |
| Tage bis zur Entlassung aus klinischer Behandlung | 37 | 61,0 | 44,0 |
| Vergleich A = 100 | 100 | 164,0 | 119,0 |
| II Strenge Beurteilung bei vergleichender Therapie (51 Fälle) nach<br>1 Verschwinden der Bilirubinurie<br>2 Bilirubinspiegel im Serum<br>3 Verschwinden von Urobilinkörpern<br>4 Normalisierung der Takatareaktion<br>5 Normalisierung des Thymoltests<br>6 Rückgang der Leberschwellung<br>7 Tage bis zum ersten Aufstehen<br>8 Tage bis zur Klinikentlassung | 100 | 107,7 | 110,3 |

biniert mit Nebennierenrindenpräparaten gesehen Ein Beispiel einer derartigen Therapie zeigt die Tab 3 Bei dem betreffenden Fall lag anfänglich eine unkomplizierte akute Hepatitis vor Obwohl er eine ganze Zeitlang mit Methionin zu

Tab 3



sätzlich behandelt wurde, kam es zu einem Übergang in die akute Leberatrophie, die glücklicherweise mit der in der Kurve wiedergegebenen Therapie wieder abgewandt werden konnte Der Kranke ist in der Folgezeit ganz ausgeheilt

Die sog *lipotropen Stoffe*, wie Cholin und Methionin, wirken nicht allein in der Art auf den Fettstoffwechsel, wie man aus ihrem Namen schließen konnte, sondern haben eine andere wichtige Funktion, die ich hepatotrop genannt habe Aus den Tierexperimenten ist vom Methionin bekannt, daß es einen entgiftenden Einfluß ausübt, während das Cholin wahrscheinlich auf dem Wege über das vegetative Nervensystem die Durchblutungsverhältnisse der Leber grundlegend beeinflußt Jedenfalls hat sich das Cholin als das Mittel bewährt, das am ehesten den gefährlichen Zustand des Hineingleitens ins Coma hepaticum aufhalten kann Man gibt 2 g Cholinchlorid auf 500—1000 ccm 5proz Traubenzuckerlösung oder auch Lävuloselösung (Laevocholin) als intravenöse Infusion einmal, im Notfall auch zweimal, innerhalb 24 Stunden Zweckmäßig ist, noch 3—4 g Methionin zuzusetzen Glaubt man, mit einer geringeren Dosierung auszukommen, übrigens auch nach Absetzen der Infusionen, um die Dosis zu reduzieren, so kann man 1—2mal täglich 5 ccm Hepsan intravenös injizieren, da dieses geringere Mengen von Cholin und Methionin enthält Manche Autoren halten große Stücke auf die Behandlung mit Nebennierenrindenpräparaten So haben *Buchmann* und *Schulze-Buschoff* eine Stoßbehandlung mit 150 mg Percorten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vorgeschlagen, die sich aber nicht weiter durchgesetzt hat *Voegt* hat neuerdings darauf hingewiesen, daß bei den Mineralocorticoiden wie bei dem Desoxycorticosteron Vorsicht am Platze ist, weil ihre Wirkung zu vielseitig und wechselnd ist

Cortison hat bisher keine entscheidende Bedeutung in der Lebertherapie gewonnen In sehr protrahiert verlaufenden Einzelfällen habe ich aber doch gelegentlich Cortison oder Prednison mit überraschend gutem Erfolg gegeben Von besonderem Vorteil scheint mir dabei die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes mit Hebung der Stimmungslage und vor allem des darniederliegenden Appetits zu sein Eine Behandlung aller Hepatitisfälle mit Cortison ist m E aber sicher nicht am Platze Man wird also *Kalk* zustimmen können, der meint, daß Totalextrakte der Nebennierenrinde angebracht seien, da man doch die einzelnen Komponenten noch nicht übersehen kann Ich wende unterstützend Pancortex als einen solchen Totalextrakt in intramuskulärer Injektion 2—5—10 ccm an Von intravenöser Injektion sehe ich ab, da ich einmal eine gefährliche Schockwirkung dabei erlebte Ich habe den Eindruck, daß die Nebennierenrindentherapie sich in schweren Fällen gut auswirkt, ohne dies allerdings mit Beweisen belegen zu können Für leichtere Fälle kommt jedoch diese Therapie nicht in Betracht

In Amerika ist es üblich, mit einem Übermaß an *Vitaminen* therapeutisch vorzugehen In den üblichen Multivitaminpräparaten sind alle Arten von Vitaminen enthalten Schon werden auch bei amerikanischen Autoren (*Snavely*) Bedenken geäußert ob ein solches Übermaß gerechtfertigt ist Man wird sich besser mit der Zugabe einzelner Vitamine nach der Lage des Falls richten müssen Bei schweren Fällen ist es sicher gerechtfertigt, die Vitamine des B-Komplexes und auch Vitamin C zuzulegen Ob das Vitamin K in Form von Karan, Synkavit oder Hemodal

notig ist wird sich darnach richten ob eine Blutungsneigung bei Prothrombinmangel vorliegt

Bei drohendem Übergang in die Atrophie ist ein vorzugliches und manchmal entscheidendes Vorgehen die *transstomachale Traubenzuckertropfbehandlung* die von *Gutzeit* angegeben wurde Es werden dabei taglich 5—8 Liter einer 5—8proz Traubenzuckerlosung mittels einer durch die Nase eingefuhrten und im Zwolffingerdarm jenseits des Magens liegenden Duodenalsonde durch Tropfeinlauf instilliert Dazu konnen je nach der Schwere des Falles auch noch Cholin und Methionin sowie Kreislaufmittel zugegeben werden Man kann auch fertige Mischungen wie Cholinhoniglosung oder Laevocholin benutzen doch enthalten diese nicht so große Flussigkeitsmengen. Entscheidend ist aber zweifellos die massive Durchspulung des Korpers wie der Leber um eine ausreichende Toxinausschwemmung zu erzielen Daneben konnen naturlich Nebennierenrindenpraparate Vitamin B Komplex Praparate ja auch Insulin injiziert werden Die transstomachale Traubenzuckertropfbehandlung kann auch im Bedarfsfall mit intravenosen Tropfinfusionen kombiniert oder ein um den anderen Tag abwechselnd ausgefuhrt werden Bei comatosen Kranken ist sie jedoch oft nicht anwendbar Die Wirkung der Traubenzuckertropfbehandlung ist oft verbluffend Nicht selten bessern sich die Kranken auffallend rasch so daß der Patient aus der Gefahrenzone kommt und ein minder massiertes Vorgehen moglich ist

*Kalk* empfiehlt eine Dauerduodenalsonde 5—6 Tage liegen zu lassen um die toxischen Zerfallsstoffe der Leber bei atrophischen Zustanden aus dem Korper zu entfernen und sie der Resorption im Darmkanal zu entziehen Er halt dieses Vorgehen fur das wirksamste Ich habe mich davon nicht uberzeugen konnen Es ist aber auf alle Falle richtig in solchen schweren Fallen alle Hebel in Bewegung zu setzen um von den verschiedensten Seiten zu versuchen den gefahrlichen Zustand zu uberwinden

Es sind eine Reihe weiterer Behandlungsverfahren in den letzten Jahren angegeben worden ohne daß sich dabei besondere entscheidende Vorteile herausgestellt haben Von *Janotics* und *Takó* wurde die Behandlung der Salvarsanhepatitis wie der Virushepatitiden mit BAL (2 3 Dimercaptopropanol) empfohlen dem fur Metallvergiftungen empfohlenen Mittel *Kalk* und *Wildhirt* glauben die Beobachtungen bestatigen zu konnen Ich habe in keinem Fall einen Erfolg gesehen halte es aber fur moglich daß man bei toxischen Hepatitiden etwas erreichen kann *Jasinski* hat mit Leberhydrolysaten ein rascheres Abklingen der Hepatitis beobachtet *Noelle* konnte in meiner Klinik mit Probepar in einzelnen Fallen ebenfalls solche Beobachtungen machen Im ganzen laßt sich aber noch nicht ubersehen ob diese Wirkungen entscheidend sind

Vielfach sind Calciuminjektionen intravenose Urotropininjektionen (*Nissen*) empfohlen worden auch Atropin (*Zur*) Eine angebliche antibiotische Behandlung mit Bazillus herbidus hat sich nicht bewahrt Die auf der alten Volksmedizin beruhende Therapie mit Verzehren lebender Schaflause wird vermutlich nur ganz Unverzagten munden bis sie sich von ihrer Wirkungslosigkeit uberzeugt haben

Ein besonderes therapeutisches Gebiet sind die *Umstimmungsmethoden* mit der Absicht auf dem Wege uber das vegetative Nervensystem eine lokale Beein

flussung des Krankheitsgeschehens zu erreichen. Die gelegentlich auf Grund von Fehldiagnosen, wie vermuteten *Cholelithiasisanfällen oder entzündlichen Gallenveränderungen*, vorgenommenen Operationen, bei der der Chirurg, nachdem er sich überzeugt hatte, daß die Diagnose falsch war, nur wieder zugenäht hatte, also eigentlich eine Probelaparotomie ausgeführt hatte, hatten ergeben, daß danach auffallend häufig *eine deutliche Besserung* mit anschließender Heilung erfolgte. Es wird dies damit erklärt, daß bei chirurgischen Explorationen eine Reihe sympathischer Nervengeflechte tangiert und eventuell auch durchschnitten werden, so daß diese Erfolge auf nervalem Wege erklärbar werden (*v. Haberer*). Man wird *aber nicht die Operation als Methode der Wahl* erklären, da doch viele andere harmlosere Möglichkeiten der Therapie gegeben sind. Ein solcher Weg ist die *epidurale Anästhesie* nach *Dick* mit paravertebralen Novocaininjektionen im Bereich des Thorakalis 6—12. Manche Autoren haben davon Entscheidendes gesehen (*Nonnenbruch, Schweitzer, Eucker, Rienmüller*). Ich habe in zahlreichen Fällen meiner Klinik die paravertebrale Injektionsbehandlung durchgeführt und oft, aber nicht immer, einen erstaunlichen Rückgang des Ikterus gesehen. Aber ich habe nicht feststellen können, daß damit eine Hepatitis rascher zur Heilung kommt. Der Rückgang der übrigen Symptome hinkte meist dem Ikterus derart nach, daß man als Erfolg lediglich werten kann, daß die Hepatitis aus dem ikterischen in ein anikterisches Stadium hinüberwechselt. *Dick* nahm an, daß unter dem Einfluß der Anästhesie ein enthemmender Mechanismus bilomotorischer, bilosekretorischer und vasomotorischer Art ausgelöst werde. In derselben Richtung wird man sich auch die Wirkungen erklären können, die unter einer Fieberbehandlung mit Pyrifer oder im Anschluß an Bluttransfusionen beschrieben wurden (*Gattner, Wauer*). Es ist aber sicher nicht erforderlich, bei unkompliziert verlaufenden Hepatitiden ein großes Geschütz auffahren zu lassen, wie es die meisten dieser doch keineswegs indifferenten Verfahren darstellen. Solche Umstimmungsmaßnahmen sind nur berechtigt, wenn bei protrahierten Fällen sich mit den üblichen Methoden kein genügender Erfolg erzielen läßt.

*Rekonvaleszenz*. Klingt der Ikterus ab und nimmt die Leber an Größe langsam ab, so daß die Krankheit sichtlich Tendenz zum Abheilen aufweist, so kann die Diät freier gestaltet werden, und man kann anfangen, den Kranken stundenweise aufstehen zu lassen. Dabei empfiehlt sich aber eine genaue Kontrolle, um eine Verschlimmerung durch zu frühzeitige Belastungen zu vermeiden. Am besten hält man sich an den Befund von Urobilinogen im Urin, wobei natürlich die Unterscheidung von Stercobilinogen wichtig ist. Jede Belastung, der die Leber noch nicht gewachsen ist, macht sich in einer Mehrausscheidung von Urobilinogen geltend. Diese Probe ist jedenfalls für die Praxis entscheidend. Man kann natürlich den ungestörten Heilungsverlauf auch mit der einen oder anderen umständlicheren Funktionsprüfung kontrollieren, aber meist sagen diese nicht mehr aus als die Urobilinogenprobe im Urin. Je nachdem wird man den Patienten doch noch länger liegen lassen und die Kost wieder strenger gestalten. Die medikamentöse Therapie kann im allgemeinen abgesetzt bleiben, nur in den Fällen mit protrahiertem Verlauf wird man zweckmäßigerweise noch für Wochen orale Präparate nehmen lassen, wie z. B. Hepsansirup, Paraminon, auch Methionin in Tabletten oder Cholin in

Honigwürfeln oder Kapseln. Ist Übergang in chronische Form zu befürchten, so ist doch auch eine parenterale Therapie mit Leberhydrolysaten (Prohepar, Ripason) oder mit Purinen zusammen mit Orotsäure (Purinor) angezeigt. Es kommen dann schon die therapeutischen Gesichtspunkte in Betracht, die im Kapitel über die chronische Hepatitis erörtert werden.

Tritt wieder ein Rezidiv auf, so kommen alle Maßnahmen, die für das akute Stadium besprochen wurden, erneut in Anwendung.

Auch wenn eine Hepatitis ganz ausgeheilt ist, muß eine Prophylaxe in der nächsten Zeit getrieben werden, um nicht durch neue Schädlichkeiten das Leberparenchym anzugreifen. Vor allem ist für die Zeit eines Jahres jeglicher Alkoholkonsum zu verbieten. Aber auch lebertoxische Stoffe müssen unter allen Umständen vermieden werden, so an Medikamenten z. B. Atophan oder Atophanderivate, Chloroform, Narkotica, Barbiturate usw.

Die manchmal in der Rekonvaleszenz noch lange Zeit bestehende Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit habe ich vielfach unter Behandlung mit Glutaminsäure sich bessern sehen. Bestehen noch Magen- und Pankreasstörungen, so bedürfen diese spezieller Therapie wie auch die Cholecystopathien, die im Anschluß an eine akute Hepatitis sich entwickeln können.

# IV. Die chronische Hepatitis

Das *Krankheitsbild der chronischen Hepatitis* erfordert heutzutage in steigendem Maße ein erhöhtes Interesse. Bei dem vermehrten Auftreten der akuten Hepatitis kann es nicht ausbleiben, daß ein Teil dieser Fälle in direktem Übergang oder auch mit einem unerkannt bleibenden Latenzstadium im Lauf der Jahre in das chronische Stadium der Krankheit hinübergleitet. Auf diese Möglichkeiten wurde schon bei der Besprechung des Krankheitsbildes der akuten Hepatitis hingewiesen. Dabei sei auf das Verlaufsschema von *Bloomfield* hingewiesen (Abb. 22), das zeigt, daß ein Teil der akuten Fälle mehr oder weniger lang unterschwellig verlaufen kann, d. h. unterhalb der Schwelle, die klinische Erscheinungen macht, also der ärztlichen Feststellung entgehen kann. Tatsächlich sehen wir gar nicht so selten solche Fälle, die angeblich aus voller Gesundheit heraus mit dem Erscheinungsbild einer chronischen Hepatitis erkranken und bei denen nur nach eingehender anamnestischer Befragung zu ermitteln ist, daß sie in früheren Jahren, selbst vor Jahrzehnten, ein Gelbsuchtsstadium durchgemacht haben, das sie vielfach vergessen, vielfach auch als bedeutungslos unterbewertet haben, weil es damals keine Beschwerden machte und sie in ihrer Leistungsfähigkeit nicht behinderte. Es unterstreicht die Tatsache, daß gerade die wenig beachteten Fälle und daher auch meist nicht oder ungenügend behandelten Fälle Gefahr laufen, später einmal erneut mit einer Hepatitis zu erkranken, die dann schon das Gepräge einer chronischen trägt. Das schließt nicht aus, daß auch intensiv nach allen Regeln der Kunst behandelte Fälle, vor allem wenn sie schwer oder rezidivierend verlaufen sind, trotz aller

Vorsichtsmaßnahmen in therapeutischer Hinsicht in das chronische Stadium übertreten, wie das schon früher betont wurde.

Im Gegensatz zu solchen mehr oder weniger leicht erkennbaren Übergängen aus dem akuten in das chronische Stadium gibt es aber auch eine Gruppe von Fällen, die nach dem *Bloomfield*schen Schema konstant unterschwellig verlaufen sind und eines Tages erst spät die klinisch erkennbare Schwelle überschreiten und als primär chronische Hepatitis in Erscheinung treten, ohne daß sich ein vorausgegangenes akutes Stadium nachweisen läßt. Wir werden in dem Abschnitt über die Lebercirrhose wieder dieser latenten Verlaufsform begegnen, die sowohl hier wie dort nur Vermutungen zuläßt. Im Falle der chronischen Hepatitis ist die Schwelle der klinischen Erkennbarkeit schon in einem früheren Zeitpunkt überschritten als bei der Lebercirrhose, mit dem Vorteil, daß die Prognose infolge der früher möglichen therapeutischen Beeinflussung ungleich günstiger ist als bei dieser. Man geht wohl nicht fehl, wenn man einen nicht unbeträchtlichen Teil solcher latent verlaufender Fälle auf ein vorausgegangenes anikterisches Stadium einer Hepatitis zurückführt, wobei nachträglich oft nicht mehr sicher zu entscheiden ist, ob es sich um eine Virushepatitis oder eine toxische Hepatitis mit ihren verschiedenen Ätiologieformen gehandelt hat. Bei der weiten Verbreitung der Virushepatitis sowohl in der epidemischen wie der hämatogenen Form und unserer Kenntnis von der Häufigkeit solcher anikterischer Formen liegt eine solche Annahme durchaus im Bereich der Möglichkeit.

Die Angaben über die Häufigkeit anikterischer Formen anläßlich Epidemien von Virushepatitis schwanken in der Literatur zwischen 8 und 50% der Zahlen der ikterischen Formen (*Williams, Cantacuzène, Reuerts, Siede*). Nimmt man dazu noch die voraussichtlich auch nicht kleinen Zahlen von sporadischem Vorkommen anikterisch verlaufender Virushepatitiden, so kommt man auf ganz stattliche Zahlen, die immerhin das Auftreten chronischer Hepatitiden mit verborgen gebliebenem Anfangsstadium erklären können. Sichere Zahlenangaben sind natürlich in dieser Beziehung nicht zu erwarten. Eine anikterisch verlaufende Hepatitis kann nach den pathologisch-anatomischen Befunden (*Axenfeld* und *Brass, Thaler* u. a.) genau so schwere Veränderungen wie eine ikterisch gewordene aufweisen, also auch zum Übergang in chronische Formen tendieren. Nimmt man dazu, daß gerade eine anikterische Hepatitis meist übersehen wird und daher therapeutisch keine Berücksichtigung findet, dann kann nicht wundernehmen, daß solche Fälle in vieler Hinsicht sogar stärker gefährdet sein müssen als eine sorgfältig behandelte ikterische Form.

Die Frage, ob bei der chronischen Hepatitis noch immer ein Virus vorliegt, das für die chronischen Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen ist, bleibt nach wie vor ungeklärt. Freiwilligenversuche, die früher von *Neefe* u. Mitarb. durchgeführt wurden, haben keine sichere Entscheidung, aber allerdings auch keinen Gegenbeweis erbracht (*Gellis* und *Janeway*). *Stokes* wirft neuerdings die Frage auf, ob das Virus in der Leber selbst bleibt oder aber mit der Galle in den Darm ausgeschieden wird, in der Darmschleimhaut abgelagert bleibt, Verdauungsstörungen verursacht und von da aus direkt oder durch Toxinresorption wieder auf die Leber zurückwirkt. Ob aber diese gewissermaßen den alten katarrhalischen Ikterus von

*Eppinger* wieder aufleben lassenden theoretischen Überlegungen von *Stokes* zu treffen muß dahingestellt bleiben Andererseits besteht sicher die Möglichkeit daß auch ohne Viruseinwirkung deren chronisches Weiterbestehen ja sehr fraglich sein muß bakterielle und toxische Noxen bei langdauernder Einwirkung zu einem chronisch werdenden Schwelen der Entzundungsprozesse und damit im Endbild zu dem Zustandsbild der chronischen Hepatitis fuhren konnen Dafur sprechen nicht nur die Beobachtungen daß schon eine interkurrente Angina oder eine sonstige bakterielle Erkrankung eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv auslosen konnen sondern auch die Beobachtungen bei der Aureomycintherapie subakuter oder subchronischer Falle amerikanischer Autoren die nur mit einer Beeinflussung sekundarer bakterieller Infektionen erklarbar sind Dazu kommen noch abakterielle Schadigungen zusatzlicher Art wie Alkoholeinwirkung Ernahrungsschaden chronische Vergiftungen mit Chemikalien oder Metallen die zumal wenn sie eine schon primar geschadigte Leber treffen leicht zu einem zunachst nur latenten und sowohl fur den Kranken wie fur den Arzt noch nicht erkennbaren Stadium fuhren aber eines Tages, sobald Beschwerden auftreten und sich ein klinischer Befund erheben laßt schon die Zeichen eines chronischen Zustandes bieten konnen

*Abseits von der Virusgenese konnen — nach unseren heutigen Kenntnissen sicher* nur zu einem kleinen Teil — auch toxische Einflusse allein zu einem annkterisch verlaufenden Zustandsbild fuhren das in mehr oder weniger langer Zeit in die chronische Hepatitis mundet Darunter sind alle Infektionen und Toxine zu rechnen die bei der Entstehung der akuten Hepatitis eine Rolle spielen Sie sollen nicht mehr eigens erwahnt werden um eine Wiederholung zu vermeiden Auch die Cholangiohepatitis gehort in diese Reihe nachdem wir wissen daß mit der chronischen Cholangitis auch eine chronisch werdende Hepatitis verbunden sein kann Darunter sollen nicht die haufigen sekundaren Cholangitiden verstanden werden die auf dem Boden einer abklingenden Hepatitis entstehen (*Stockinger Scharpff*) aber als Komplikationen fur das Weiterschwelen eines entzundlich infektiosen Prozesses nicht unwesentlich sind wie noch ausgefuhrt werden wird Alkoholismus und Ernahrungsschaden spielen wohl als primare Schadigungen fur die Entwicklung einer chronischen Hepatitis keine entscheidende Rolle Der Weg dieser Schädigungen geht eher uber die Fettleber zur Cirrhose unter Umgehung der chronischen Hepatitis die hochstens als kurzes Übergangsstadium durchlaufen wird

v *Bergmann* faßte das was wir heute als chronische Hepatitis bezeichnen zum Teil unter dem Begriff der „latenten Hepatopathie zusammen Nach *Strehler* ist die latente diffuse Hepatopathie identisch mit dem was franzosische Autoren als „les petits signes de l hepatisme (*Chenard*) oder petite insuffisance hepatique" (*Fiessinger*) und angelsachsische Autoren als das „posthepatitische Syndrom" bezeichnet haben Alle diese Begriffe basieren auf den klinischen Erscheinungen und dem Ausfall der einen oder anderen Funktionsprufung sind aber nicht untermauert mit direkten bioptischen Befunden In dieser Beziehung haben uns nun die durch Biopsie ermoglichten histologischen Untersuchungen eine so erhebliche Erweiterung unserer Kenntnisse gebracht daß wir den weiten Umkreis dieser Veranderungen besser als fruher ubersehen konnen und auch bei relativ symptomarmen Zustanden feststellen konnen daß chronische Veranderungen vorliegen Wir werden im Ver

Vorsichtsmaßnahmen *in therapeutischer Hinsicht* in das chronische Stadium übertreten, wie das schon früher betont wurde

Im Gegensatz zu solchen mehr oder weniger leicht erkennbaren Übergängen aus *dem akuten in das chronische Stadium* gibt es aber auch eine Gruppe von Fällen die nach dem *Bloomfield*schen Schema konstant unterschwellig verlaufen sind und eines Tages erst spät die klinisch erkennbare Schwelle überschreiten und als primär *chronische Hepatitis in Erscheinung* treten, ohne daß sich ein vorausgegangenes akutes Stadium nachweisen läßt Wir werden in dem Abschnitt über die Lebercirrhose wieder dieser latenten Verlaufsform begegnen, die sowohl hier wie dort *nur Vermutungen zuläßt Im Falle* der chronischen Hepatitis ist die Schwelle der klinischen Erkennbarkeit schon in einem früheren Zeitpunkt überschritten als bei der Lebercirrhose, mit dem Vorteil, daß die Prognose infolge der früher möglichen *therapeutischen Beeinflussung* ungleich günstiger ist als bei dieser Man geht wohl nicht fehl, wenn man einen nicht unbeträchtlichen Teil solcher latent verlaufender Fälle auf ein vorausgegangenes anikterisches Stadium einer Hepatitis zurückführt, wobei nachträglich oft nicht mehr sicher zu entscheiden ist, ob es sich um eine Virushepatitis oder eine toxische Hepatitis mit ihren verschiedenen Ätiologieformen gehandelt hat. Bei der weiten Verbreitung der Virushepatitis sowohl in der epidemischen wie der hämatogenen Form und unserer Kenntnis von der Häufigkeit solcher anikterischer Formen liegt eine solche Annahme durchaus im Bereich der Möglichkeit

Die Angaben über die Häufigkeit anikterischer Formen anläßlich Epidemien von Virushepatitis schwanken in der Literatur zwischen 8 und 50% der Zahlen der ikterischen Formen (*Williams, Cantacuzene, Reuerts, Siede*) Nimmt man dazu noch die voraussichtlich auch nicht kleinen Zahlen von sporadischem Vorkommen anikterisch verlaufender Virushepatitiden, so kommt man auf ganz stattliche Zahlen die immerhin das Auftreten chronischer Hepatitiden mit verborgen gebliebenem Anfangsstadium erklären können Sichere Zahlenangaben sind natürlich in dieser Beziehung nicht zu erwarten Eine anikterisch verlaufende Hepatitis kann nach den pathologisch anatomischen Befunden (*Axenfeld* und *Brass, Thaler* u a) genau so schwere Veränderungen wie eine ikterisch gewordene aufweisen, *also auch zum* Übergang in chronische Formen tendieren Nimmt man dazu, daß gerade eine anikterische Hepatitis meist übersehen wird und daher therapeutisch keine Berücksichtigung findet, dann kann nicht wundernehmen daß solche Fälle in vieler Hinsicht sogar stärker gefährdet sein müssen als eine sorgfältig behandelte ikterische Form

*Die Frage, ob bei der chronischen Hepatitis noch immer ein* Virus vorliegt, das für die chronischen Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen ist, bleibt nach wie vor ungeklärt Freiwilligenversuche, die früher von *Neefe* u Mitarb durchgeführt wurden haben *keine sichere Entscheidung*, aber allerdings auch keinen Gegenbeweis erbracht (*Gellis* und *Janeway*) *Stokes* wirft neuerdings die Frage auf, ob das Virus in der Leber selbst bleibt oder aber mit der Galle in den Darm aus geschieden wird in der Darmschleimhaut abgelagert bleibt, Verdauungsstörungen verursacht und von da aus direkt oder durch Toxinresorption wieder auf die Leber zurückwirkt Ob aber diese gewissermaßen den alten katarrhalischen Ikterus von

*Eppinger* wieder aufleben lassenden theoretischen Überlegungen von *Stokes* zu treffen muß dahingestellt bleiben Andererseits besteht sicher die Möglichkeit daß auch ohne Viruseinwirkung deren chronisches Weiterbestehen ja sehr fraglich sein muß bakterielle und toxische Noxen bei langdauernder Einwirkung zu einem chronisch werdenden Schwelen der Entzündungsprozesse und damit im Endbild zu dem Zustandsbild der chronischen Hepatitis führen können Dafür sprechen nicht nur die Beobachtungen, daß schon eine interkurrente Angina oder eine sonstige bakterielle Erkrankung eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv auslösen können sondern auch die Beobachtungen bei der Aureomycintherapie subakuter oder subchronischer Fälle amerikanischer Autoren die nur mit einer Beeinflussung sekundärer bakterieller Infektionen erklärbar sind Dazu kommen noch abakterielle Schädigungen zusätzlicher Art wie Alkoholeinwirkung Ernährungsschäden chronische Vergiftungen mit Chemikalien oder Metallen die zumal wenn sie eine schon primär geschädigte Leber treffen leicht zu einem zunächst nur latenten und sowohl für den Kranken wie für den Arzt noch nicht erkennbaren Stadium führen aber eines Tages sobald Beschwerden auftreten und sich ein klinischer Befund erheben läßt schon die Zeichen eines chronischen Zustandes bieten können

Abseits von der Virusgenese können — nach unseren heutigen Kenntnissen sicher nur zu einem kleinen Teil — auch toxische Einflüsse allein zu einem anikterisch verlaufenden Zustandsbild führen das in mehr oder weniger langer Zeit in die chronische Hepatitis mündet Darunter sind alle Infektionen und Toxine zu rechnen die bei der Entstehung der akuten Hepatitis eine Rolle spielen Sie sollen nicht mehr eigens erwähnt werden um eine Wiederholung zu vermeiden Auch die Cholangiohepatitis gehört in diese Reihe nachdem wir wissen daß mit der chronischen *Cholangitis auch eine chronisch werdende Hepatitis verbunden sein kann* Darunter sollen nicht die häufigen sekundären Cholangitiden verstanden werden die auf dem Boden einer abklingenden Hepatitis entstehen (*Stockinger Scharpff*) aber als Komplikationen für das Weiterschwelen eines entzündlich infektiösen Prozesses nicht unwesentlich sind wie noch ausgeführt werden wird Alkoholismus und Ernährungsschäden spielen wohl als primäre Schädigungen für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis keine entscheidende Rolle Der Weg dieser Schädigungen geht eher über die Fettleber zur Cirrhose unter Umgehung der chronischen Hepatitis die höchstens als kurzes Übergangsstadium durchlaufen wird

*v. Bergmann* faßte das was wir heute als chronische Hepatitis bezeichnen zum Teil unter dem Begriff der „latenten Hepatopathie" zusammen Nach *Strehler* ist die latente diffuse Hepatopathie identisch mit dem was französische Autoren als „les petits signes de l'hépatisme" (*Glénard*) oder „petite insuffisance hépatique" (*Fiessinger*) und angelsächsische Autoren als das „posthepatitische Syndrom" bezeichnet haben Alle diese Begriffe basieren auf den klinischen Erscheinungen und dem Ausfall der einen oder anderen Funktionsprüfung sind aber nicht untermauert mit direkten bioptischen Befunden In dieser Beziehung haben uns nun die durch Biopsie ermöglichten histologischen Untersuchungen eine so erhebliche Erweiterung unserer Kenntnisse gebracht daß wir den weiten Umkreis dieser Veränderungen besser als früher übersehen können und auch bei relativ symptomarmen Zuständen feststellen können daß chronische Veränderungen vorliegen Wir werden im Ver-

lauf unserer Besprechung feststellen konnen, daß, wie bei den Verlaufsforme *akuten Prozesse*, auch bei den chronischen nicht immer entzundliche Moment herrschen, sondern daß vielfach degenerative Prozesse im pathologisch-anatom Bilde im Vordergrund stehen Das kann uns nicht abhalten, klinisch an dem l der chronischen Hepatitis festzuhalten und nicht von Hepatopathie zu spre wenn wir den ganzen Ablauf des Krankheitsstadiums im Auge behalten, in immer wieder, wenigstens wenn es sich um fortschreitende Zustände handel Wechsel von entzundlichen mit rein degenerativen Zustandsbildern die Reg Die Unterscheidung einer subchronischen von einer chronischen Form kann auch nicht wesentlich erscheinen, wenn wir unter der einen die fruhesten Er *nungsformen, unter der anderen* jedoch den schon fortgeschrittenen, ausgebil Zustand verstehen Die pathologisch anatomischen Vorgange sind dieselben, stens kann es sich um Varianten handeln

Wie die Verhaltnisse bei den anamnestischen Angaben uber die Ätiologie chronischen Hepatitis liegen, geht einigermaßen aus den Ermittlungen des Z materials meiner Klinik hervor Danach waren unter 150 Fallen von klinisch bioptisch nachgewiesener chronischer Hepatitis in 101 Fallen eine fruher vo gegangene Virushepatitis, in 14 Fallen eine toxische Hepatitis nachzuweise 35 Fallen war kein Anhalt fur die Ätiologie zu finden

## A. Die Klinik der chronischen Hepatitis

*Die subjektiven Beschwerden* Die klinische Diagnose einer chronischen Hep grundet sich neben den anamnestischen Daten, die oben schon erwähnt wu aber auch grundlich im Stiche lassen konnen, und neben dem Befund einer Le vergroßerung vielfach entscheidend auf den typischen subjektiven Beschwer komplex Wenn dieser auch *in seinen Grundzugen mit der schon von v. Bergr* als allgemeingultig fur alle Lebererkrankungen, speziell auch den Prodromal Fruhstadien der akuten Hepatitis angegebenen Beschwerdekonstellation übe stimmt, so ist doch bemerkenswert daß auch die subjektive Beschwerde einen c nischen Charakter aufweist und schon seit Wochen Monaten ja selbst Jahren stehen kann Es sind nicht nur charakteristische Leberbeschwerden, sondern viel auch unbestimmte vieldeutige Beschwerden, die nicht direkt auf die Leber weisen *So konnen z B Klagen uber Kopfschmerzen und sonstige nervöse* schwerden, *Unlust, Unruhe oder auch gedruckte Stimmung vorherrschen, die* Gedanken *an eine* chronische Infektion nahelegen oder bei oberflachlicher Ur suchung zur Diagnose einer Hypochondrie oder vegetativen Dystonie verleiten

Vielfach konzentrieren sich aber die subjektiven Symptome der Kranken mit c nischer Hepatitis auf folgende Beschwerden Druckgefuhl in der Lebergegend, allem bei Tiefatmung, wobei auch das Druckgefuhl in die rechte Thoraxseite lok siert werden kann *oder sich in einem unbehaglichen Druck im Rucken* oder Lumbalgegend außert, gastrointestinalen Beschwerden, wie Aufstoßen, Blahur neigung, Übelkeit, Appetitlosigkeit, vielfach auch eine intensive Intoleranz ge fette Speisen und Alkohol Dazu kommen nicht selten Kollern im Bauch Â getriebensein des Leibes und gelegentlich auch krampfartige Bauchschmerzen

verschiedenartiger Lokalisation. Der Stuhlgang ist unregelmäßig, es wechseln Perioden von Obstipation mit solchen von Durchfällen ab. Dabei können an ein oder zwei Tagen auffallend helle Stühle, manchmal auch sauer gärend, entleert werden, ein anderes Mal wieder auffallend dunkle Stühle, eine Erscheinung, die mit Unregelmäßigkeiten der Gallenentleerung erklärt werden muß. Des weiteren klagen meist alle Kranken über leichte Ermüdbarkeit, ein Gefühl des Abgeschlagenseins nach irgendwie nennenswerter körperlicher und auch geistiger Beanspruchung und über ein Gefühl der Schlappheit, so daß sie nur mit Mühe ihre gewohnte Tätigkeit ausüben können und leicht zu einem Versagen neigen. Gerade bei Belastungen kommt es leicht zu vasomotorischen Erscheinungen wie Schwindel und Schweißneigung, manchmal auch Herzklopfen und Wallungen mit vasomotorischer Rötung der Haut, manchmal auch Urticarianeigung. Selten dagegen klagen die Kranken über Juckreiz. Mit allen diesen mannigfachen Beschwerden können sich auch die schon oben erwähnten nervösen und psychischen Störungen einstellen und zu depressiven, aber auch reizbaren Zuständen führen, in schweren Fällen selbst zu Verwirrtheitszuständen.

Diese Beschwerden können abwechseln in Intensität und Gehalt. Einen Tag über herrschen die einen Beschwerden vor, an einem anderen Tag tauchen wieder *andere auf. Dann können wieder Zeiten relativer Beschwerdefreiheit kommen, ganz* ohne jede Beschwerde fühlt sich kein Kranker, und wenn es nur die leichte Ermüdbarkeit ist, die ihn darauf hinweist, daß er nicht auf der Höhe ist. Manchmal nehmen jedoch die Beschwerden stetig zu und die Leistungsfähigkeit nimmt in einem solchen Grade ab, daß der Kranke notgedrungen einen Arzt aufsucht.

*An objektiven Symptomen* stellt manchmal die Untersuchung nur eine Vergrößerung der Leber fest. Die Konsistenz der Leber ist vermehrt, sie fühlt sich mehr oder weniger hart an, wobei der Leberrand meist abgestumpft ist, aber keine Einkerbungen aufweist. Auch die Leberoberfläche ist durchaus glatt und zeigt noch keine höckrige Unebenheit. Bei den Fällen, bei denen man den Übergang aus dem Stadium der akuten Hepatitis in die chronische Form verfolgen kann, fällt meist *auf, daß die frühere weichere Beschaffenheit der Leber mit der Länge der Zeit* in eine Induration übergeht und die anfängliche Leberschwellung nicht zurückgegangen ist, sondern eher zugenommen hat. Dieser allmähliche Übergang der Konsistenz der Leber läßt sich natürlich in den wenigsten Fällen feststellen. Die Fälle, die schon vor Jahren ihre akute Hepatitis durchgemacht haben und die, bei denen eine vorausgegangene Erkrankung nicht bekannt war, kommen schon mit der deutlich vergrößerten und verhärteten Leber zur Untersuchung. Dabei ist es auffällig, wie wenigen von ihnen diese Beschaffenheit ihrer Leber bewußt geworden ist, was der Beobachtung entspricht, daß die Leber bei der Palpation nicht oder höchstens bei stärkster Palpation schmerzhaft ist. Viele Kranke sind erstaunt, wenn man sie darauf aufmerksam macht, daß sie eine vergrößerte Leber haben. Sie kommen *meist mit dem Gedanken in die Sprechstunde, ein Magendarmleiden zu haben oder* an einer unbekannten zehrenden Infektion zu leiden, bei älteren Menschen kann es auch Krebsangst sein, die sie zum Arzt führt.

Dabei ist der Allgemeinzustand vielfach nicht erheblich verändert, wenngleich bei manchen eine schlechte und fahle Gesichtsfarbe auffällt. Deutlicher Ikterus besteht

lauf unserer Besprechung feststellen können, daß, wie bei den Verlaufsformen der akuten Prozesse, auch bei den chronischen nicht immer entzündliche Momente vorherrschen, sondern daß vielfach degenerative Prozesse im pathologisch-anatomischen Bilde im Vordergrund stehen. Das kann uns nicht abhalten, klinisch an dem Begriff der chronischen Hepatitis festzuhalten und nicht von Hepatopathie zu sprechen, wenn wir den ganzen Ablauf des Krankheitsstadiums im Auge behalten, in dem immer wieder, wenigstens wenn es sich um fortschreitende Zustände handelt, ein Wechsel von entzündlichen mit rein degenerativen Zustandsbildern die Regel ist. Die Unterscheidung einer subchronischen von einer chronischen Form kann uns auch nicht wesentlich erscheinen, wenn wir unter der einen die frühesten Erscheinungsformen, unter der anderen jedoch den schon fortgeschrittenen, ausgebildeten Zustand verstehen. Die pathologisch-anatomischen Vorgänge sind dieselben, höchstens kann es sich um Varianten handeln.

Wie die Verhältnisse bei den anamnestischen Angaben über die Ätiologie einer chronischen Hepatitis liegen, geht einigermaßen aus den Ermittlungen des Zahlenmaterials meiner Klinik hervor. Danach waren unter 150 Fällen von klinisch und bioptisch nachgewiesener chronischer Hepatitis in 101 Fällen eine früher vorausgegangene Virushepatitis, in 14 Fällen eine toxische Hepatitis nachzuweisen, in 35 Fällen war kein Anhalt für die Ätiologie zu finden.

## A. Die Klinik der chronischen Hepatitis

*Die subjektiven Beschwerden.* Die klinische Diagnose einer chronischen Hepatitis gründet sich neben den anamnestischen Daten, die oben schon erwähnt wurden, aber auch gründlich im Stiche lassen können, und neben dem Befund einer Lebervergrößerung, vielfach entscheidend auf den typischen subjektiven Beschwerdenkomplex. Wenn dieser auch in seinen Grundzügen mit der schon von v. *Bergmann* als allgemeingültig für alle Lebererkrankungen, speziell auch den Prodromal- und Frühstadien der akuten Hepatitis angegebenen Beschwerdekonstellation übereinstimmt, so ist doch bemerkenswert, daß auch die subjektive Beschwerde einen chronischen Charakter aufweist und schon seit Wochen, Monaten, ja selbst Jahren bestehen kann. Es sind nicht nur charakteristische Leberbeschwerden, sondern vielfach auch unbestimmte vieldeutige Beschwerden, die nicht direkt auf die Leber hinweisen. So können z. B. Klagen über Kopfschmerzen und sonstige nervöse Beschwerden, Unlust, Unruhe oder auch gedrückte Stimmung vorherrschen, die den Gedanken an eine chronische Infektion nahelegen oder bei oberflächlicher Untersuchung zur Diagnose einer Hypochondrie oder vegetativen Dystonie verleiten.

Vielfach konzentrieren sich aber die subjektiven Symptome der Kranken mit chronischer Hepatitis auf folgende Beschwerden: Druckgefühl in der Lebergegend, vor allem bei Tiefatmung, wobei auch das Druckgefühl in die rechte Thoraxseite lokalisiert werden kann oder sich in einem unbehaglichen Druck im Rücken oder der Lumbalgegend äußert, gastrointestinalen Beschwerden, wie Aufstoßen, Blähungsneigung, Übelkeit, Appetitlosigkeit, vielfach auch eine intensive Intoleranz gegen fette Speisen und Alkohol. Dazu kommen nicht selten Kollern im Bauch, Aufgetriebensein des Leibes und gelegentlich auch krampfartige Bauchschmerzen mit

verschiedenartiger Lokalisation. Der Stuhlgang ist unregelmäßig, es wechseln Perioden von Obstipation mit solchen von Durchfällen ab. Dabei können an ein oder zwei Tagen auffallend helle Stühle, manchmal auch sauer gärend, entleert werden, ein anderes Mal wieder auffallend dunkle Stühle, eine Erscheinung, die mit Unregelmäßigkeiten der Gallenentleerung erklärt werden muß. Des weiteren klagen meist alle Kranken über leichte Ermüdbarkeit, ein Gefühl des Abgeschlagenseins nach irgendwie nennenswerter körperlicher und auch geistiger Beanspruchung und über ein Gefühl der Schlappheit, so daß sie nur mit Mühe ihre gewohnte Tätigkeit ausüben können und leicht zu einem Versagen neigen. Gerade bei Belastungen kommt es leicht zu vasomotorischen Erscheinungen wie Schwindel und Schweißneigung, manchmal auch Herzklopfen und Wallungen mit vasomotorischer Rötung der Haut, manchmal auch Urticarianeigung. Selten dagegen klagen die Kranken über Juckreiz. Mit allen diesen mannigfachen Beschwerden können sich auch die schon oben erwähnten nervösen und psychischen Störungen einstellen und zu depressiven, aber auch reizbaren Zuständen führen, in schweren Fällen selbst zu Verwirrtheitszuständen.

Diese Beschwerden können abwechseln in Intensität und Gehalt. Einen Tag über herrschen die einen Beschwerden vor, an einem anderen Tag tauchen wieder andere auf. Dann können wieder Zeiten relativer Beschwerdefreiheit kommen, ganz ohne jede Beschwerde fühlt sich kein Kranker, und wenn es nur die leichte Ermüdbarkeit ist, die ihn darauf hinweist, daß er nicht auf der Höhe ist. Manchmal nehmen jedoch die Beschwerden stetig zu und die Leistungsfähigkeit nimmt in einem solchen Grade ab, daß der Kranke notgedrungen einen Arzt aufsucht.

*An objektiven Symptomen* stellt manchmal die Untersuchung nur eine Vergrößerung der Leber fest. Die Konsistenz der Leber ist vermehrt, sie fühlt sich mehr oder weniger hart an, wobei der Leberrand meist abgestumpft ist, aber keine Einkerbungen aufweist. Auch die Leberoberfläche ist durchaus glatt und zeigt noch keine höckrige Unebenheit. Bei den Fällen, bei denen man den Übergang aus dem Stadium der akuten Hepatitis in die chronische Form verfolgen kann, fällt meist auf, daß die frühere weichere Beschaffenheit der Leber mit der Länge der Zeit in eine Induration übergeht und die anfängliche Leberschwellung nicht zurückgegangen ist, sondern eher zugenommen hat. Dieser allmähliche Übergang der Konsistenz der Leber läßt sich natürlich in den wenigsten Fällen feststellen. Die Fälle, die schon vor Jahren ihre akute Hepatitis durchgemacht haben und die, bei denen eine vorausgegangene Erkrankung nicht bekannt war, kommen schon mit der deutlich vergrößerten und verhärteten Leber zur Untersuchung. Dabei ist es auffällig, wie wenigen von ihnen diese Beschaffenheit ihrer Leber bewußt geworden ist, was der Beobachtung entspricht, daß die Leber bei der Palpation nicht oder höchstens bei stärkster Palpation schmerzhaft ist. Viele Kranke sind erstaunt, wenn man sie darauf aufmerksam macht, daß sie eine vergrößerte Leber haben. Sie kommen meist mit dem Gedanken, in die Sprechstunde, ein Magendarmleiden zu haben oder an einer unbekannten zehrenden Infektion zu leiden, bei älteren Menschen kann es auch Krebsangst sein, die sie zum Arzt führt.

Dabei ist der Allgemeinzustand vielfach nicht erheblich verändert, wenngleich bei manchen eine schlechte und fahle Gesichtsfarbe auffällt. Deutlicher Ikterus besteht

so gut wie nie, es sei denn, daß einige der Kranken einen leicht gelblichen Schein ihrer Konjunktiven erkennen lassen Intermittierender Ikterus gehort nur einer Gruppe spezieller Formen der chronischen Hepatitis zu, die noch zu besprechen sein wird Sonst tritt Ikterus nur bei schweren fortschreitenden Fallen mit akuten Rezidiven auf, also Mischformen, nicht der reinen chronischen Hepatitis Hautveranderungen, auch solche allergischer Herkunft, sind relativ selten Auch Sternchenfiguren konnen nur gelegentlich beobachtet werden, sie gehoren mehr den Formen der Cirrhose oder des Übergangs in diese an Das Korpergewicht braucht nicht reduziert zu sein, doch pflegt meist eine Gewichtsabnahme bei den Kranken auftreten, die uber ausgesprochene Magendarmerscheinungen und Appetitlosigkeit zu klagen haben, wenngleich dies nicht in dem Maße der Fall zu sein pflegt, wie bei den ausgesprochenen Cirrhosen Auch Ödeme an den Beinen treten so lange nicht auf, als sich nicht Storungen des Portalkreislaufs bei den schweren Verlaufsformen eingestellt haben

Die *Milz* ist in diesem Stadium der chronischen Hepatitis meist vergroßert und derb zu fuhlen, wenn auch manchmal nur durch Perkussion festzustellen

Drusenvergroßerungen sind von einzelnen Autoren bei der chronischen Hepatitis beobachtet worden, sie sind aber so selten, daß sie meines Erachtens nicht als typisch fur das Krankheitsbild gelten konnen Auch Palmarerythem kann zuweilen festgestellt werden, aber eher bei den Fallen die zum Übergang in die Cirrhose neigen Rontgenologisch konnen, ebenso wie bei den anderen Lebererkrankungen Peristaltik und Tonusschwankungen im Duodenum festgestellt werden Auch diese sind nach den Feststellungen meiner Klinik (*Gfrorer*) nicht charakteristisch fur die chronische Hepatitis, sondern ein Begleitsymptom vegetativer Art, das auch bei vielerlei anderen Krankheitsformen vorkommt Auch am ubrigen Magendarmkanal konnen dyskinetische Storungen nachweisbar sein Von *Jahn* wird die Leber als Ursache fur die Entstehung mancher Magengeschwure verantwortlich gemacht Ich habe bei eifriger Suche nach einem solchen hepatogenen Ulcus nie beweisende Tatsachen finden konnen Im Gegenteil scheint mir die Theorie *v Bergmanns* naheliegender, toxische Einflusse von einem chronischen Magenulcus aus auf die Leber anzunehmen, obwohl auch hierfur Beweise schwer oder gar nicht zu erbringen sind

Herz und Kreislauf konnen wie bei jeder nennenswerten Lebererkrankung in Mitleidenschaft gezogen sein, und nicht selten findet sich im Ekg das Bild einer Myokardose als Zeichen der Beeinflussung des Gesamtkorpers

*Laboratoriumsbefunde* Im Urin findet sich immer in schwankendem Grade eine Vermehrung des Urobilinogens, jedoch kein Bilirubin Die Stuhle sind wechselnd gefarbt, wie schon oben ausgefuhrt wurde, aber nie acholisch Der Bilirubingehalt des Serums ist meist hochnormal oder leicht erhoht, aber die Werte ubersteigen selten den Schwellenwert von 2 mg%, wenn es sich nicht um die Falle von intermittierender Hyperbilirubinamie handelt Falle mit Ansteigen des Bilirubins im Serum und zunehmendem Ikterus bedurfen einer speziellen Prufung, da es sich dabei kaum um unkomplizierte Falle handeln wird

*Die Blutsenkung* ist vielfach normal wenn sie beschleunigt ausfallt ist wie bei der akuten Hepatitis anzunehmen, daß neu aufflammende Entzundungsprozesse vorherrschen

Die *Labilitatsproben* fallen meist mehr oder weniger positiv aus, vor allem die Takata-Reaktion, die Grossche Reaktion und der Thymoltest. Für die Praxis genügt meist eine von diesen Proben. Die *Belastungsproben* wie die Galaktoseprobe oder die Hippursäurebelastung können dabei einwandfrei negativ ausfallen. Natürlich kommen Schwankungen in der einen oder anderen Richtung vor. Ausschlaggebend ist, daß die Parenchymproben im Vergleich zur Cirrhose hier ungleich stärkere Ausschläge geben, gegenüber dem Vollbild der akuten Hepatitis jedoch Differenzen aufweisen, die mit Ausdehnung und Art der Parenchymschädigung zusammenhängen. Gleichwohl kann es auch bei der chronischen Hepatitis vorkommen, daß die Funktionsprüfungen völlig im Stich lassen, wenn die Veränderungen nicht diffus sind, sondern ausreichende Lebergebiete freilassen.

Im *Bluteiweißbild* kann sich die chronische Hepatitis in einem Absinken der Gesamteiweißwerte bemerkbar machen, wie dies *Strobe* beim Übergang von akuten Stadien in chronische feststellte. Allerdings wird dieses Absinken nicht so exzessive Grade annehmen wie bei den Cirrhosen mit Ascitesbildung. Ausnahmen davon können allerdings die Fälle machen, bei denen schon ein praecirrhotischer Übergang droht und die schon die beginnenden Zeichen einer Portalkreislaufstörung aufweisen. Viel charakteristischer als die Gesamteiweißwerte ist in dieser Richtung das Verhalten der einzelnen Eiweißfraktionen. Die Mittelstellung der chronischen Hepatitis zwischen der akuten Hepatitis und den Cirrhosen zeigt sich in einer leichten, aber schon deutlichen Senkung der Albuminfraktion und einer Zunahme des $\gamma$-Globulins, während $\alpha$- und $\beta$-Globuline kaum Abweichungen von der Norm aufweisen.

Im ganzen ist also das Bild einer chronischen Hepatitis relativ symptomarm. Ihre *Feststellung beruht auf den anamnestischen Daten, dem Befund einer Leber- und* Milzvergrößerung und dem unterschiedlichen Ausfall einer oder der anderen Funktionsprüfung. Viele derartige Fälle lassen die Frage offen, ob es sich noch um eine akute Veränderung der Leber oder schon um eine Cirrhose handelt oder ob eine andersartige Lebererkrankung vorliegt. Eine einwandfreie Klärung ist in solchen Fällen nur durch die bioptischen Methoden zu erwarten.

Bei der *Laparoskopie* zeigt sich dann, daß die Leber im ganzen geschwollen ist und eine vermehrte Konsistenz aufweist. Bei der Punktion zeigt sich ein deutlicher Widerstand gegen das Eindringen der Punktionskanüle. Die Oberfläche der Leber ist nicht mehr glatt, sondern zeigt einen welligen Charakter, wobei die Wellentäler manchmal tiefer verlaufen und eine deutliche Buckelung erzeugen, in manchen Fällen auch nur eine ganz leichte Kräuselung der Oberfläche bedingen. Eine ausgesprochene hellrote Höckerung ist auf alle Fälle verdächtig auf einen Übergang in Cirrhose. Die Farbe der Leberoberfläche kann dunkel bis hellrot sein, in vielen Fällen macht sich ein weißlichbräunlicher Überzug bemerkbar, der durch eine Verdickung der Leberkapsel erzeugt ist und auf dem manchmal erweiterte Lymphbahnen spinnennetzartiger Natur ausgebreitet sind, zwischen denen die roteren Partien der Leberoberfläche durchscheinen. In anderen Fällen zeigen sich als Zeichen durchgemachter dystrophischer Zustände tiefeinschneidende Einziehungen mit Abschnürung einzelner Leberteile als Ausdruck der restierenden Narbenbildung. Solche Narbenzüge können aber auch nur oberflächlich gelegen sein. Nicht selten

finden sich ausgedehnte perihepatitische Veränderungen mit Verdickung der Leberkapsel und einzelnen oder multiplen Adhäsionssträngen nach dem Peritoneum der Bauchwand oder zum Netz hin. Die Gallenblase ist meist gut gefüllt zu sehen und zeigt keine stärkere Gefäßinjektion.

Zu betonen ist, daß *nicht immer die beiden Leberlappen gleichmäßig befallen* sind. Einmal kann ein Lappen noch ein normales Aussehen aufweisen, während der andere schon chronisch verändert ist, ein anderes Mal kann ein Lappen noch das Aussehen einer chronischen Hepatitis haben, während der andere schon einen deutlich cirrhotischen Charakter zeigt. Auch an ein und demselben Leberlappen können sich in verschiedenen Bezirken verschiedene Krankheitszustände makroskopisch abzeichnen, weshalb gerade die Wahl der Punktionsstelle unter Sicht des Auges so *wesentlich ist*. Erst wenn der Zylinder aus der entsprechenden Partie entnommen ist, kann die histologische Untersuchung die Entscheidung bringen. Nicht verschwiegen werden darf, daß bei allerdings *seltenen Fällen* die makroskopische Besichtigung der Leber ein normales Aussehen bietet, die histologische Untersuchung des Punktionszylinders aber schon den strikten Beweis des Vorliegens einer chronischen Hepatitis erbringt.

*Kalk* rechnet die von ihm so genannte bunte Höckerleber noch zur chronischen Hepatitis, wobei er betont, daß dieses Bild schon in die hypertrophische Lebercirrhose übergeht. So sehr man ihm in dieser Richtung beipflichten kann, scheint es *zweckmäßiger, diese Zustandsform schon der Cirrhose direkt zuzurechnen*. Die Formen, die erst den Übergang in die Cirrhose, ausgehend von der Fibrose, aufweisen, machen sich meist nur histologisch bemerkbar. Wenn schon eine cirrhotische Oberflächenumwandlung eingetreten ist, dann handelt es sich um eine echte Cirrhose, nicht nur um die Übergangsformen.

*Bei der histologischen Untersuchung der entnommenen Punktionszylinder finden* sich nun verschiedenartige Befunde, wobei nochmals darauf hingewiesen sein soll, daß die Lokalisierung der *Punktionsstelle von entscheidender Bedeutung ist*. Wir können, wie ich früher ausgeführt habe, 4 verschiedene Formen der chronischen Hepatitis unterscheiden, die sämtliche dem subjektiven und objektiven Symptomenkreis der chronischen Hepatitis entsprechen, aber aus den histologischen Befunden unterscheidbar sind. Wir können danach unterscheiden: 1. die stationäre chronische Hepatitis, 2. die chronische Hepatitis mit fortschreitender Tendenz zur Cirrhose, 3. die mehr oder weniger ausgeprägte blande Parenchymschädigung und 4. die *intermittierende Hyperbilirubinämie*. Dabei *muß betont werden*, daß diese Gruppen alle den klinischen Befund der chronischen subjektiven Symptomenkonstellation mit einer Leberv ergrößerung und vielfach auch einer Milzvergrößerung aufweisen, daß aber die histologischen Befunde differieren können.

Der typische histologische Befund einer chronischen Hepatitis äußert sich in einer mehr oder minder deutlichen Veränderung der Parenchymzellen, die ungleich groß und manchmal geschwollen sind und Vacuolen aufweisen können. Es finden sich *Rundzelleninfiltrate nicht nur in den periportalen Feldern*, sondern auch in die Läppchen eindringend. Vielfach sind die Kupfferschen Sternzellen vermehrt und geschwollen, zum Teil auch abgelöst. Es kann zu nekrotischen Bezirken um die Zentralvene herum, auch in der Umgebung der periportalen Felder, kommen und

e ne starke Gallengangs v d erung auch Er e terung der Gallenkan ld en zu beob ad ten se n In fortgesd nttenen Fallen kommt es zu e ner starken B ndegev ebs vermehrung e ner *Fil rose* der Lel er d e aud n d e Randte le der Lappd en e n zudr ngen versud t v e ol l es in d esem Stad um noch zu ke ner Abschnurung der Lappd en zu kommen pflegt Erst in dem z e ten fortsd re tenden Stad um des Ul ergangs in d e C rrl ose v rd dann aus der Lel erfibrose d e C rrhose m t dem d arakter st sd en Uml au der starken Verbre terung des Zw sd engewebes m t zel l ger Inf ltrat on Noch ist d eser Ge ebsumba i n cht vollendet v e bei der aus gel ldeten C rrl ose aber er ist doch en gstens in e n gen Bez rken schon in ollem G nge

Demgegenul er steht e ne Gruppe von n d t seltenen Fallen bei denen d e re entz ndl d en Vorgange sd on n d t mel r m Vordergrund stehen v ennglc ch v el le d t bei gena er Durchs d t doch nod h e un l da vor allem in den portalen Feldern An leutun en davon zu ent lecken s nd Im großen ganzen ist jedod das B ld von de enerat en Veranderungen der Paren l ymzellen l eherrscht D e Lel erzellen s nd in der Mehrzal l gesd wollen v obe a d auffall g helle Zellen m t v olkigem Protoplasma hervortreten in andern eder ist e ne deutl d e fe n tropf ge Verfett ng der Parend y nzellen zu l eol d ten Dal e s nd d e Kupffer sd en Sternzellen n d t vergroßert es fehlt auch e ne Vermel rung des B nde gewel es in den per portalen Feldern die aber mand mal e ne Zellvermehrung auf we sen Auf das Vorkommen e ner erhebl d en Fett nfiltrat on l e postl epat t sd en Zustand n hal en *Cel l ar lt* un l *Voegt* so e *Hi lt* a fmerksam gemacht wol e *Hult* das Fehlen e ner F brose der Lel er betont

E nen ahnl d en h stolog schen Befun l enn auch me st n d t so ausgepr gt e bei der vo l ergel en len Gruppe we st auch d e Gr ppe der Falle m t inter m tt erender H perb l rul nam e auf Auch l e d esen Fal e (W *Muller*) stel en degenerat ve Veranderungen an den Parend ymzellen m t te l e se fe n b s groß tropf ger Verfettung ohne Veranderung der Kupffersd en Sternzellen und ol ne F brose un l nennens erte B ndege vel s ermel rung im Vordergrund

D e versd edenen Formen ler chron schen Hepat t s erden durd d e folgenden Falle llustr ert

D e *stat onare d ronisd e Hej t tis* stellt m Grunde nur e n momentanes Zu stand l ld dar das s d zur Ze t der Untersud ung kl n sd in dem typ sd en Bes h er lekomplex und der Lel ervergroßerung ohne sta kere Funktionsstorung außert Der Begr ff stat onar st durd a s lab l Das Stad um kann lange Ze t un verande t bestel enble ben es kann lurd d e tl erape schen Maßnahmen l e unten l esprochen wer len zur A shel ng k mmen un l n d e *Na l enlel er* ul er treten d e n d t mel r bel andlungsbedurft g st Dabe konnen d e narb gen Ver anderungen nur nod m n mal erden und s ch nur l opt sch nad e sen lassen s e konnen aber aud nad vorangegangenen ausgedehnten atroph schen Prozessen das B l l e ner ausgedel nten Narl enb ldung m t Indu at on und E nz ehungen der Lel er ergel en und den Befund e nes Hepar lobat m ler Kartoffellel er *Kalks* m Gefolge l aben Im Gegensatz dazu l esteht aber aud d e M gl d ke t laß e ne solche stat onar ersd e nende d ron sd e Hepat t s d e Tendenz e nes mehr oder wen ger rasd en Fo tsd e tens der Entzund ngsp ozesse aufwe st e ne Ersd e

*nung, die sicher häufiger* eintritt als der Ausgang in Heilung oder in eine Narbenleber. Der schwelende Entzündungsprozeß *kann dabei* allerdings ein so geringes Tempo aufweisen, daß jahrelang ein solcher stationärer Zustand besteht. Ich habe solche Fälle auch bei *laufender bioptischer Kontrolle* vielfach gesehen. Auf der anderen Seite sieht man jedoch nicht selten Fälle, die *bei der erstmaligen* Untersuchung einen durchaus stationären Eindruck erwecken, aber im weiteren Verlauf doch in zunehmendem Maße ein *Fortschreiten der entzündlichen* Vorgänge erkennen lassen und über das Stadium der Fibrose in dem einen oder anderen Abschnitt der Leber den *Übergang in die Cirrhose* deutlich werden lassen. Während im Anfang ein solches Fortschreiten nur bioptisch zum Ausdruck kommt und die *Prognose* trübt, machen sich von Mal zu Mal auch die klinischen Merkmale des *Frühstadiums der Cirrhose* andeutungsweise bemerkbar, wie sie im folgenden Abschnitt näher erläutert werden. Wenn der cirrhotische Leberumbau diffuse Bezirke der *Leber ergriffen* hat, deuten sich schon die Störungen des Portalkreislaufes an. Der Schritt zur posthepatitischen Cirrhose ist dann nur noch klein.

Die chronischen hepatitischen Entzündungserscheinungen können auch noch auf einem anderen Wege unterhalten werden. Wir haben schon bei der Besprechung der akuten Hepatitis gehört, daß im Verlauf dieser die Funktion der extrahepatischen Gallenwege mitbeteiligt wird, wie es in dem Verhalten der Gallenblase zum Ausdruck kommt. Auch die chronische Hepatitis geht mit solchen Störungen einher. Es ist erst in den letzten Jahren auf die Häufigkeit cholangitischer Entzündungsvorgänge im Verlauf der chronischen Hepatitis aufmerksam gemacht worden (*Stockinger, Beckmann, Scharpff*). Wenn ein solcher cholangitischer Infekt sich auf eine chronische Hepatitis aufpfropft, dann bleibt es nicht aus, daß diese beiden Entzündungsprozesse sich gegenseitig beeinflussen. Durch das Bestehen einer chronischen Cholangitis kann es zwangsläufig zu einem Übergreifen auf das Leberparenchym, zu einer chronischen Cholangiohepatitis kommen, es können aber auch die cholangitischen Prozesse durch die bestehenden chronischen Entzündungsprozesse in der Leber unterhalten und zum mindesten ihre therapeutische Beeinflußbarkeit erschwert werden. Wir sehen bei solchen Fällen intermittierend oder ephemer Fieber auftreten. Fieberhafte Perioden wechseln mit fieberfreien ab. Dabei ist die Senkung meist mehr beschleunigt, als es bei der unkomplizierten chronischen Hepatitis der Fall ist. Bei der Laparoskopie findet sich in solchen Fällen nicht selten eine prall gefüllte Gallenblase mit vermehrter Gefäßinjektion. Der histologische Befund des Leberpunktats ist meist nicht so charakteristisch, daß man die beiden Entzündungszustände ohne weiteres voneinander unterscheiden könnte, weil die dabei nachweisbaren Leukocyteninfiltrate und die Erweiterung der Glissonschen Dreiecke bei beiden Vorgängen vorkommen können. Eindeutiger ist vielfach der Befund bei der Gallensondierung. Zwar kann der Gallenreflex einwandfrei ausfallen, es finden sich aber in der B- und C-Galle vermehrt Leukocyten und eine pathologische Keimflora, wie wir es von der unkomplizierten Cholangitis (s. Abschn. Cholangitis, S. 190) her kennen. Wenn solche cholangitischen Prozesse sich genügend lange abgespielt und eine entsprechende Dyscholie herbeigeführt haben, kann es auch zur Bildung von Gallensteinen kommen. Das subjektive Beschwerdebild wird dabei manchmal nach der Richtung der Steinanamnese mit dem Auftreten ein-

wandfreier Koliken verschoben Das muß aber keineswegs eintreten es kommen im Gegenteil auch nicht so selten Fälle zur Beobachtung die keinerlei Beschwerden im Sinne eines Steinleidens vorzubringen haben

Als Beispiel eines solchen Verlaufs möge folgender Fall dienen

P M ♂ Arzt 42 J 1949 epidemische Hepatitis Fünfwöchige Bettruhe Anschließend immer wieder Beschwerden von seiten der Leber Seit Beginn des Jahres 1952 klagt er jedoch vermehrt über gastrointestinale Beschwerden Druck im Oberbauch Schmerzen in der Lebergegend Empfindlichkeit gegen fette Speisen Obstipation abwechselnd mit Durchfällen dazu zunehmend Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit so daß er seinen Beruf nicht mehr voll ausführen kann Die Untersuchung ergab am 29 August 1952 Leber

Takata 60 mg% Gros 0 38 ccm Thymol 12 E Weltmann 0 10‰ Kadmium +, Cephalin Cholesterin Flockung + + + alkalische Phosphatase 7 KAE Galaktose + + (5 46 g) Bromsulfalein 13% Ges Eiweiß 8 37% Bluteiweiß ; Globulinvermehrung von 36 2% bei 40 2% Albumin Bei der Laparoskopie (Abb 23 a) fanden sich beide Leberlappen deutlich geschwollen der rechte von hellroter der linke von etwas dunklerer rotbrauner Farbe Beide Leberlappen zeigen an ihrer Oberfläche eine breite Buckelung und angedeutete Höckerbildung Die Kuppe des rechten Leberlappens weist eine glatte Beschaffenheit auf

lich verbreitert und weisen reichlich Infiltrate aus Lymphozyten Histiozyten Fibrozyten

gänge In den Leberzellen findet sich eine geringe Eisenablagerung die Leberzellen weisen im allgemeinen reichlichen Glykogengehalt auf Eine Nachkontrolle im Februar 1953 ergab keine wesentliche Besserung des Befundes obwohl eine intensive diätetische und medikamentöse Therapie sowie ein Kuraufenthalt durchgeführt worden war

Wiederaufnahme am 6 Januar 1954 Das Allgemeinbefinden ist im ganzen ordentlich es werden aber gelegentlich leichte Druckschmerzen im rechten Oberbauch geklagt Jedoch ist der Patient noch nicht arbeitsfähig Es findet sich noch immer eine druckempfindliche und den Rippenbogen um 1½ Querfinger überragende Leber von derber Konsistenz Milz deutlich induriert und unter dem Rippenbogen gut fühlbar Kein Ikterus aber fahl gelbliches Hautkolorit Bilirubin 1 14 mg% Takata 40 Weltmann 0 15‰ Gros 0 08 ccm Thymol über 12 E Cadmium + + Cephalincholesterinflockung + + + + Phosphatase 5 KAE Bromsulfaleinretention 10% Galaktose positiv (1 Std 1 43% = 3 57 g 2 Std 0 52 = 1 04 g) Hippursäure 84 9% Nur einmal eine eintägige Fieberzacke sonst fieberfrei Gallereflex schwach positiv In der B Galle Bact coli commune Bei der negativen

wurde der
inuar 1954
mundungs
und sehr

schwielige narbige Veränderungen verdeckt darüber fand sich auch ein sich derb anfühlendes größeres Drüsenpaket Die Einmündung des Cysticus in den Choledochus war

Hepatitis bestand wurde am 19 Februar 1952 eine Laparoskopie durchgeführt Dabe zeigte sich eine *Vergrößerung* beider Leberlappen von rötlichbrauner Farbe und glatte Oberfläche An einer Stelle sah man zum Ligamentum teres zu feinste weißliche Auf lagerungen ähnlich auch am Rand des linken Leberlappens In der Mitte des linken Leberlappens zeigte sich eine umschriebene rundliche Einsenkung ohne Veränderunge der *Umgebung* *Die Gallenblase* war prall gefüllt und etwas injiziert an Magen und Duodenum waren Adhäsionsstränge zu sehen *Histologisch* fand sich die Läppchenstruktu unverändert die Glissonschen *Felder* waren nicht verbreitert wiesen aber herdförmig Infiltrate aus Fibrocyten und Lymphocyten auf Die Leberzellen waren geschwollen und vielfach nur schlecht voneinander abzugrenzen Das Protopla ma war *wolkig und* wie Vakuolen auf die Kerne waren vielfach pyknotisch und zeigten Untergang Vereinzel fanden sich auch Amitosen. Die Kupfferschen Sternzellen waren geschwollen Eine B nde

eine diffuse fein bis mittel

*Die Zentralvenen* waren er

Es handelt sich also in diesem Falle um das klinische Zustandsbild einer chro nischen Hepatitis mit einer relativen Armut an objektiven Symptomen Selbst da makroskopische Bild der Leber bot mit Ausnahme der Vergrößerung beider Leber lappen keinen Anhalt für die Annahme einer chronischen Hepatitis Die histolo gische Untersuchung des Leberpunktats ergab nur spärliche entzündliche Erschei nungen die nur in den Glissonschen Feldern zu erkennen waren sich aber sonst lediglich in degenerativen Erscheinungen an dem Leberparenchym dokumentierten wobei eine Erweiterung des kapillaren Gefäßbettes auffallend blieb Trotz dieses spärlichen entzündlichen Befundes mit Überwiegen der degenerativen Veränderun gen muß das Gesamtbild als chronische Hepatitis gewertet werden Es stellt ein vorübergehendes Zustandsbild dar das zwar objektiv symptomarm ist aber nach dem Beschwerdesyndrom und der charakteristischen Vorgeschichte zweifellos als chronischer Zustand nach einer rezidivierenden Hepatitis anzusehen ist Akute Erscheinungen waren jetzt sowohl klinisch wie bioptisch nicht nachzuweisen es muß jedoch als möglich angesehen werden daß immer wieder schwelende Ent zündungsperioden bestanden wie es aus den anamnestisch fortdauernden Beschwer den nahegelegt wurde Da wir mit unseren Untersuchungsmöglichkeiten nur ein Momentbild erheben können können wir in solchen Fällen nur retrospektiv mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit urteilen Es wäre aber falsch solche vorwiegend degenerative Veränderungen nach der einen Seite hin überzubewerten und die chronisch entzündliche Komponente zu übersehen

Der Patient war 1954 nochmals in der Klinik Bei der Wiederaufnahme am 26 Juli 1954 gab der Patient an daß er wieder in Abständen Beschwerden zu klagen gehabt habe Seit längerer Zeit klagt er wieder über Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit Appetit losigkeit Gewichtsabnahme Oberbauchbeschwerden Obstipation und Unverträglichkeit von fetten Speisen Der Urin sei manchmal dunkel gefärbt aber eine Gelbsucht habe nicht bestanden Seit mehreren Wochen habe er wieder Hepsansirup genommen *Befund* im ganzen unverändert leichter Subikterus Leber vergrößert, 2 cm unterhalb des Rippen bogens Milz nicht vergrößert Leberfunktionsproben mit Ausnahme einer 2fach positiven Cadmiumprobe negativ *Laparoskopie* Der rechte Leberlappen deutlich vergrößert Im Gegensatz zu früher ist jetzt die Farbe der Leber rot bis purpurrot Die früher beschrie benen Auflagerungen der Leberoberfläche sind auch jetzt wieder zu sehen In den hin teren Partien des linken Leberlappens hat sich in der Zwischenzeit eine segelartig ge spannte breite Adhäsion nach der vorderen Bauchwand ausgebildet In der Umgebung

von ihr sieht man reichlich gelbliche Auflagerungen. Histologisch fand sich in dem an der identischen Stelle entnommenen Punktatzylinder wieder derselbe relativ spärliche Befund und auch wieder kleine Rundzelleninfiltrate und Erweiterung der Zentralvenen.

Es fand sich also nach 2½ Jahren ein unveränderter Befund, obwohl der makroskopische Befund mehr für rezidivierende subakute Entzündungsprozesse sprach und neue perihepatitische Veränderungen hinzugetreten waren.

Daß bei solchen chronischen Hepatitiden die Entzündungserscheinungen chronischer Art sich nicht allein im Lebergewebe, sondern auch in der Leberkapsel abspielen, geht aus bioptischen Befunden hervor, die sich in vielen Fällen bei der makroskopischen Betrachtung der Leber finden. Dabei kommt es nicht selten vor, daß diese perihepatitischen Veränderungen im Laufe der Jahre immer mehr zunehmen und zum Teil erhebliche Grade annehmen können. Es kommt zu einer teils nur

hasionen aus, die als dünne Fäden oder auch als breite Bänder zum Peritoneum der Bauchwand verlaufen, manchmal auch die Gallenblasengegend und das Netz befallen und hochziehen. Dabei kann in selteneren Fällen das Netz über die ganze Leber hochgezogen sein, so daß die Leber bei der Laparoskopie nicht mehr gesehen werden kann. Solche perihepatitischen Veränderungen können sich in relativ kurzen Zeitabständen ausbilden, wie die beiden Abbildungen (Nr. 24 und 25) zeigen, in denen im Abstand von 2 Jahren (1951—1953) sich solche erheblichen Veränderungen eingestellt haben.

Es handelte sich bei diesem Fall um einen Rußlandheimkehrer, der, wie der oben erwähnte Fall, ebenfalls nur ein objektiv symptomarmes Bild aufwies, während die histologische Untersuchung einen schweren Parenchymschaden mit Zelluntergang zeigte (Abb. 26). Bei der Nachuntersuchung nach 2 Jahren war immer noch das typische Beschwerdesyndrom vorhanden. Die degenerativen Parenchymveränderungen waren zurückgegangen, es fanden sich aber jetzt entzündliche Infiltrate im periportalen Bindegewebe und die fortschreitende Perihepatitis.

Es ist anzunehmen, daß die perihepatitischen Entzündungsvorgänge, zumal wenn sie zu Adhäsionen geführt haben, für einen Teil der Beschwerden der Patienten mit chronischer Hepatitis verantwortlich zu machen sind, wie es auch *Caroli* neuerdings hervorhebt. Jedoch werden darauf nur die direkten Oberbauchbeschwerden und Schmerzgefühle bei Bewegungen oder bei Zerrung durch das Netz oder adhärente Darmabschnitte bezogen werden können, nicht aber der Großteil der übrigen posthepatitischen Beschwerden.

Eine weitere Form der chronischen Hepatitis ist die *intermittierende Hyperbilirubinämie*. Es kommen immer wieder Fälle, wenn auch relativ selten, zur Beobachtung, die in früheren Jahren eine manifeste ikterische Hepatitis durchgemacht haben, aber auch solche, bei denen ein früherer Ausgangspunkt nicht festzustellen ist, bei denen es periodenweise zum intermittierenden Auftreten einer Gelbsucht kommt. In diesen Perioden klagen diese Patienten meist über eine auffallende Müdigkeit, Schlappheit und Leistungsabfall. Vielfach ist auch in den anikterischen Zeiten ein typisches posthepatitisches Beschwerdesyndrom vorhanden, obwohl es auch vorkommt, daß nur in den ikterischen Perioden die eine oder andere Beschwerde in

beweisen zu wollen, mußten wir aus Gründen, die *W Müller* in seiner Arbeit ausführt, aufgeben Da das Bilirubin im Blut bei diesen ikterischen Zuständen schon spontan erhöht ist, ist die Prüfung nach dieser Richtung hin nicht möglich Wenn man auch gelegentlich bei solchen Fällen nur eine isolierte Funktionsstörung feststellen kann, die sich nur nachweisbar auf den Bilirubinstoffwechsel beschränkt, ist es noch nicht gesagt, daß es sich nur um eine einzelne funktionelle Störung handelt Jedenfalls stehen die subjektiven Erscheinungen oft in krassem Gegensatz zu diesem sonst so negativen objektiven Befund, der in seiner Negativität noch nichts beweist Jedenfalls beobachteten wir alle Übergänge bis zu schweren chronischen Hepatitiden Man muß also diese Fälle als eine besondere Verlaufsform der chronischen Hepatitis werten, was vor allem im Hinblick auf die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen beachtenswert ist

*Kuhn* und *Hitzelberger* wollen solche Fälle noch nicht als chronische Hepatitis bezeichnen, weil pathologisch anatomisch entzündliche Prozesse nicht nachweisbar sind Sie glauben, daß es sich um eine funktionelle Defektheilung handle Wie oben schon betont wurde, haben wir Übergänge von einer intermittierenden Bilirubinämie in eine ausgesprochene chronische Hepatitis gesehen und glauben deshalb, daß man nicht von einer Defektheilung sprechen kann Die Schlüsse von *Kuhn* und *Hitzelberger* fußen auf Untersuchungen von *Kuhn* und *Feistbauer*, die feststellten, daß 80% von Fällen, die vor längerer Zeit eine Hepatitis durchgemacht haben, an Hand der Bilirubinbelastung nach *v Bergmann Eilbott* eine verzögerte Bilirubinausscheidung nachzuweisen war Obwohl nur 21,3% ihrer Fälle beschwerdefrei waren, ist doch ein Vergleich mit diesen Fällen einer intermittierenden Bilirubinämie nicht möglich, die eben schon spontan an zeitweiser Gelbsucht erkranken Wenn *Kühn* und *Hitzelberger* eine solche isolierte Funktionsstörung als Defektheilung bezeichnen, so ist dagegen nichts einzuwenden, bei der Gruppe aber, die oben geschildert wurde, handelt es sich um etwas anderes Zum mindesten muß man solche Fälle, die auch klinisch das eine oder andere Symptom aufweisen wie die typischen Beschwerden, eine Lebervergrößerung oder auch histologisch abweichende Befunde, als chronische Hepatitis einreihen, zumal auch dies nur ein Übergangsstadium von einer oder in eine sichere typische chronische Hepatitis darstellt Die Fälle mit *intermittierender Hyperbilirubinämie* erfordern eine fortlaufende Kontrolle Nach dem, was oben in prognostischer Hinsicht ausgeführt wurde, tut man gut, solche Patienten nach den Richtlinien für eine stationäre chronische Hepatitis zu behandeln Natürlich kann man die Therapie in der leichtesten Form gestalten, indem man nur die diätetischen Gesichtspunkte anwendet und eine gewisse Regelung der Lebensweise vorschreibt Auf jeden Fall ist Alkoholverbot aufrechtzuhalten

Von *Meulengracht* wurde eine Krankheitsform als *„Icterus intermittens juvenilis"* beschrieben, bei dem es bei jugendlichen Patienten zu einer in Wellen auftretenden Gelbsucht kommt, ohne sonstige objektive Symptome einer Lebererkrankung Die Leberfunktionen fielen dabei normal aus In einigen wenigen Fällen, die in diese Reihe zu gehören scheinen stellten *Krarup* und *Roholm* bei blinder Leberpunktion histologisch normale Verhältnisse mit höchstens geringer Fettinfiltration der Leberzellen fest Die Prognose dieser Fälle wird von *Meulengracht* günstig gestellt, nach seiner Ansicht ist außer einer ruhigen Lebensweise keine besondere Therapie

notig Schon fruher ist von *Gilbert* ein ahnliches Krankheitsbild als *isolierte famil iare Cholämie* bezeichnet worden wobei allerdings die Frage offensteht ob es sich nicht um *Falle von familiarem hamolytischem Ikterus gehandelt hat Derartige* Falle haben seit jeher das besondere Interesse der Kliniker erweckt, ohne daß aller dings die Ursachen restlos geklart werden konnten Es muß aber durchaus wahr scheinlich erscheinen, daß alle diese verschiedenen Falle in die Gruppe der oben erwahnten intermittierenden Hyperbilirubinamie gehoren Die Anamnese kann bei diesen Fallen vollig stumm sein, weil die durchgemachte ursprungliche Hepatitis unterschwellig verlaufen sein kann Vollige Klarung dieser Probleme ist nur zu erwarten, wenn Beobachtungen solcher Falle uber lange Zeitraume vorliegen Da bisling nur wenige bioptische Kontrollen vorgenommen wurden, ist es fur die Praxis sicherer, die Prognose solcher Falle nicht auf die leichte Schulter zu nehmen, sondern sie auch therapeutisch zu uberwachen, bis feststeht, daß sie zur Aus heilung tendieren Solange jedoch noch der typische Symptomenkomplex besteht und auch die Leber noch vergroßert ist durfen solche Falle nicht aus den Augen gelassen werden

## B Komplikationen und Nachkrankheiten der chronischen Hepatitis

### 1 Der erworbene hamolytische Ikterus

Auf der Grundlage einer chronischen Hepatitis kann sich offenbar in seltenen Fallen ein *erworbener hamolytischer Ikterus* ausbilden Sein Vorkommen wurde mit *Kalk* von verschiedenen Autoren berichtet (*Heilmeyer, Voit, Hirscher, Hoff I A Schmidt*) obwohl, mit Ausnahme von *Kalk* immer nur einige wenige Falle beobachtet werden konnten Jedoch kann an der Existenz solcher Falle kein Zweifel bestehen Ich selbst habe an meinem großen Material bisher nur 2 hierhergehorige Falle beobachten konnen, von denen der eine eingehend geschildert werden soll

E B ♂ 32 J Der Patient hat 1932 eine Gelbsucht von 6 Wochen Dauer durch gemacht Seitdem sei er immer wieder vorubergehend leicht gelb gewesen Marz 1954 wegen Herzbeschwerden eingewiesen Dabei ergab sich als „Neben"befund eine Leber und Milzvergroßerung ohne Ikterus Leberfunktionsprufungen o B Erythrocytenresistenz die wegen Verdacht auf hamolytischen Ikterus gepruft wurde, beginnende Hamolyse [illegible] inge Tonus fnahme am egend Mu Milz 1 cm omsulfalein + Schle singer + Bilirubin neg Erythrocyten Resistenz beginnende Hamolyse 0 56% komplette Hamolyse 0 36%. Price-Jones Kurve nach links verschoben Coombstest neg *Laparoskopie* [illegible] latter Oberflache vierigkeiten nicht ten Leberlappens ndliche Infiltrate Auch innerhalb der Lappchen sieht man reticulo endotheliale Reaktion Die Leberzellen lassen teils ein

helles wabiges, teils ein dichtes Protoplasma erkennen. Ihre Kerne sind ungleich groß, auch doppelkernige Zellen und vereinzelt Riesenkerne mit mehreren Nucleolen sind vorhanden. Die Kupfferschen Sternzellen sind geschwollen, vermehrt und teilweise abgelöst. Es bestand also der Befund einer chronischen *Hepatitis. Bei einer späteren Kontrolle* nach 4 Wochen waren Erythrocytenresistenz und Price-Jones-Kurve wieder normal. Familiär sind keine Fälle von Ikterus bekannt.

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Fällen von intermittierender Hyper*bilirubinämie wird nach Kalk* die besonders deutliche Milzvergrößerung hervorgehoben. Auch bei diesen Fällen kommt es zum schubweisen Auftreten eines leichten Ikterus mit Bilirubinwerten von etwa 2—3 mg% im Serum. Dabei treten auch die für hepatitische Schübe charakteristischen Beschwerden allgemeinen Unwohlseins auf. Die Leber ist im Gegensatz zu der Milzvergrößerung nur mäßig vergrößert und verhärtet. Im Urin sind Urobilin und Urobilinogen vermehrt, aber Bilirubin wie beim familiären hämolytischen Ikterus nicht nachweisbar. In Fällen von *Kalk* war die Erythrocytenresistenz nicht vermehrt, mußte aber wie beim familiären Ikterus nach entsprechender Provokation nachweisbar werden. In dem oben geschilderten *Fall fanden sich ebenfalls schwankende Resultate der Erythro*cytenresistenz, jedoch war der Ausfall der *Price-Jones*schen Kurve ausschlaggebend. *Bei der Laparoskopie findet sich nach Kalk keine makroskopische Abnormität der* Leber, histologisch verzeichnet er höchstens eine gewisse Polymorphie der Leberzellkerne und ein deutliches Sichtbarwerden der Kerne der *Kupffer*schen Sternzellen und Kapillarendothelien. *Axenfeld* und *Brass* fanden periportal stellenweise einige lymphoidzellig-histiocytäre Infiltrate, die die *Glisson*schen Scheiden jedoch nicht deutlich verbreiterten. Die Leberfunktionsprüfungen fielen normal aus. In dem oben geschilderten Fall war die Polymorphie der Zellkerne deutlich, es fand sich auch Verschiedenheit der Leberzellen und in den Glissonschen Dreiecken eine deutliche Infiltratbildung sowie eine reticulo-endotheliale Reaktion.

Das Vorkommen eines erworbenen hämolytischen Ikterus war lange Zeit umstritten [illegible]
lichkeit [illegible]
Grundlagen [illegible]
hämolytischen Ikterus, allerdings anderer Genese als nach chronischer Hepatitis beschreiben können. In der Zwischenzeit ist es erwiesen, daß ein hämolytischer Ikterus nicht nur *konstitutionell bedingt ist*, *sondern* auch im Laufe des Lebens auf erworbener Grundlage auftreten kann (*Heilmeyer* u. a.). Eine solche Sonderform stellt demnach der erworbene hämolytische Ikterus nach chronischer Hepatitis dar.

## 2. Extrahepatische Gallenwegserkrankungen

Es wurde schon oben erwähnt, daß es im Verlauf einer chronischen Hepatitis zu komplizierenden Cholangitiden kommen kann, die in Form einer Cholangiohepatitis zu immer *wiederkehrenden Entzündungserscheinungen* führen können und das Weiterschwelen der chronischen Hepatitis unterhalten können. Aber auch längst nachdem die eigentliche *chronische Hepatitis zur Ruhe gekommen* und vielleicht ausgeheilt ist, können noch immer *Cholangitiden* sich festgesetzt haben und einen krankhaften Befund bilden, der an sich nichts mehr mit der primären chronischen

Hepatitis zu tun hat Bei ungenugender diagnostischer Untersuchung und Beobachtung laufen dann solche Falle unbekummert unter der Flagge einer Lebererkrankung und heilen nicht aus Es ist deshalb unbedingt notig solchen Nachkrankheiten die gebuhrende Aufmerksamkeit zu widmen um nicht sekundaren Schadigungen Vorschub zu leisten Es kommen diagnostisch und therapeutisch alle die Gesichtspunkte in Betracht, die ausfuhrlich in dem Abschnitt intrahepatische Cholangitis (S 190) besprochen werden

Aber nicht nur eine Cholangitis kann sich komplizierend auf eine chronische Hepatitis aufpfropfen sondern auch alle anderen Formen einer akuten oder chronischen *Cholecystopathie* Die Erkenntnis daß eine Gallenwegserkrankung Folge einer Hepatitis sein kann ist erst neueren Datums Wie schon bei Besprechung der akuten Hepatitis erwahnt, ist schon bei dieser die Gallenblase beteiligt und zeigt im weiteren Verlauf auffallende Veranderungen ihres Fullungszustandes Gleichzeitig macht sich eine motorische Insuffizienz nicht nur der Gallenblase selbst sondern wahrscheinlich auch der gesamten abfuhrenden Gallenwege bemerkbar was aus dem Verhalten bei der Duodenalsondierung geschlossen werden kann Im Stadium der chronischen Hepatitis ist die Gallenblase groß und uberdehnt vielfach weist die Serosaoberflache eine ausgesprochene Hyperamie auf und ist von zahlreichen kleinsten sonst nicht sichtbaren Gefaßchen und Kapillaren uberzogen Das Sediment des Galleninhaltes zeigt bei der Duodenalsondierung manchmal als Zeichen der Entzundung einen maßigen bis reichlichen Leukocytengehalt ohne daß sich darin pathologische Keime nachweisen lassen Dabei konnen auch echte Gallenkoliken auftreten und die Gallenblasengegend kann umschrieben empfindlich sein Im Gefolge solcher cholecystitischer Attacken kann es durch Dyscholie also eine Entmischung der kolloidalen Gallenbestandteile auf dem Boden einer Entzundung auch zur Bildung von Gallensteinen kommen Die Haufigkeit des Vorkommens von Cholecystopathien nach Hepatitis epidemica wird auch von *Stockinger* hervorgehoben der an allergische Vorgange denkt die die Vorbedingung fur das Angehen einer bakteriellen Sekundarinfektion abgeben und damit zum Entstehen einer chronisch rezidivierenden Infektcholecystitis fuhren konnen Naturlich muß fur die Annahme einer posthepatitischen Cholecystopathie gefordert werden daß vor der Ersterkrankung an Hepatitis keine Gallenwegserkrankungen bestanden haben Aber selbst in diesem Falle ware es nicht ausgeschlossen daß die fruheren cholecystopathischen Veranderungen durch die chronische Hepatitis verschlimmert sein konnten

## C Die Differentialdiagnose der chronischen Hepatitis

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis kann leicht sein wenn man den subjektiven Beschwerden Gehor schenkt und sie richtig wurdigt zumal wenn sich eine vergroßerte und verhartete Leber findet Leider ist es aber so daß mancher Arzt zwar eine vergroßerte Leber feststellt sie aber als nebensachlich behandelt Halt man aber an dem Grundsatz fest daß eine vergroßerte Leber niemals einen Normalfall darstellt so muß man unbedingt naher nachforschen und in der oben geschilderten Weise Schritt fur Schritt die subjektiven und objektiven Symptome

zu ergründen suchen Natürlich kommen differentialdiagnostisch alle mit Lebervergrößerung einhergehenden Lebererkrankungen, von der ikterischen Hepatitis oder der Stauungsleber zur Cirrhose oder dem Karzinom, in Frage Die detaillierte Diagnostik wird dann nähere Aufklärung bringen können, selbst wenn zur bioptischen Untersuchung gegriffen werden muß

Es kann aber auch nicht verschwiegen werden, daß die chronische Hepatitis wegen ihrer Symptomarmut leicht zu Fehldiagnosen verführen kann Schuld daran kann die Überwertung einzelner der subjektiven Symptome sein Die gastrointestinalen Beschwerden können dazu führen, eine Gastritis, Gastroduodenitis oder chronische Enteritis und andere Darmkrankheiten anzunehmen Die Leistungsschwäche und leichte Ermüdbarkeit können auf chronische Herdinfekte bezogen und endlich die nervösen Allgemeinerscheinungen als Neurasthenie oder, moderner ausgedrückt, als vegetative Dystonie gedeutet werden Alle diese fehlerhaften Diagnosen können vermieden und damit viele unnötige Zeit erspart werden, wenn man nur an die Diagnosemöglichkeit einer chronischen Hepatitis denkt

## D. Die Therapie der chronischen Hepatitis

Ist die Diagnose einer chronischen Hepatitis gestellt, so richtet sich das therapeutische Vorgehen wesentlich nach Art der vorliegenden Krankheitsform

Eine *stationäre Form* der chronischen Hepatitis ohne entzündliche Erscheinungen bedarf im wesentlichen nur einer Regelung der Lebensweise ohne spezielle medikamentöse Therapie In diätetischer Hinsicht kann man den Patienten im wesentlichen freie Wahl lassen, nur ein Übermaß von Fett, vor allem von Fetten mit höherem Schmelzpunkt, ist abzuraten Eine fettlose Kost, wie sie vielfach verordnet wird, ist nicht erforderlich Die Speisen können ruhig mit Butter oder gutem Olivenöl zubereitet, und Fleisch auch gebraten gereicht werden Nur sollten fette Saucen vermieden werden Der Kranke soll eine gemischte Kost mit Eiweiß und Kohlenhydraten, frischen Gemüsen, Kompotten oder frischem Obst zu sich nehmen, wobei auch auf schmackhafte Zubereitung Wert zu legen ist Daher sind auch mäßige Fettmengen, Salz in normalen Gaben und Gewürze durchaus statthaft Nach den allgemein anerkannten Prinzipien der Diät der Leberkranken wäre eine einseitige Kost fehl am Platze Der Kranke soll nicht hungern, aber sich auch nicht überfüttern Vitamine, wie sie in frischen Gemüsen, Salaten und Obst, auch gelegentlichen Rohkostbeilagen enthalten sind, reichen im allgemeinen durchaus aus Eiweiß kann in jeder Form gereicht werden und muß sich nicht auf Milchspeisen beschränken Kohlenhydrate desgleichen in jeder Form und nicht nur in Breiform Als Getränke kommen in erster Linie Milch und Obstsäfte in Betracht Mineralwasser sind nicht unbedingt erforderlich, sie kommen in Form von Nürtinger Heinrichsquelle oder Mergentheimer Wasser dann in Betracht, wenn Verdauungsstörungen oder Blähungsneigung besteht Alkohol ist in jeder Form zu verbieten um die Gefahr eines Weiterschreitens der Lebererkrankung auf toxischer Grundlage zu verhindern

Bestehen intestinale Störungen, z B eine Anacidität, so muß die Diät nach diesen Gesichtspunkten variiert werden Gegen eine indifferente medikamentöse Be-

handlung, die das Leberparenchym nicht angreift, z. B. Acidolpepsin, Enzynorm, Pankreaspräparate u. dgl., ist nichts einzuwenden. Die Stuhlregelung soll, wenn die Heilwasser nicht ausreichend sind, mit Stuhlgleitmitteln, wie Normacol und ähnlichen, im Bedarfsfall auch mit pflanzlichen Abführmitteln erfolgen. Hartnäckige Blähungsneigung erfordert Combizym, Luizym, Euflat oder Kohlepräparate. Unter den Schlafmitteln sind streng die Barbiturate wegen ihrer Schädigungsmöglichkeit auf das Leberparenchym und der erhöhten Kumulationswirkung auszuscheiden. Am besten verzichtet man auf jedes Schlafmittel; wenn es nicht anders geht, wende man nur die barbituratfreien Mittel wie z. B. Bromural, Valamin, Dormiden usw. an. Gegen Atropin, Buscopan oder sonstige antispastische Mittel bei kolikartigen oder andersartigen spastischen Beschwerden ist nichts einzuwenden.

Der Kranke soll eine ruhige Lebensweise führen, regelmäßig die Mahlzeiten einhalten und, wenn möglich, nach den Hauptmahlzeiten ½—1 Stunde ruhen. Wärmeapplikationen sind in diesem Stadium nicht nötig, schaden aber auch nichts. Mäßige körperliche Bewegung ohne Überanstrengung ist von Nutzen.

Infekte, auch nur kurz vorübergehender Art, sind sorgfältig zu beachten und eventuell mit Bettruhe zu behandeln, da Sekundärinfektionen leicht eine Verschlimmerung herbeiführen können. Auch Herdinfektionen sind in dieser Richtung nicht nebensächlich zu behandeln. Bei nötiger Herdsanierung ist diese unter Penicillinschutz oder mit Aureomycin oder Achromycin durchzuführen. Sulfonamide aber sollten vermieden werden. Sollte ein operativer Eingriff bei strengster Indikation unvermeidlich sein, so sind lebertoxische Narkotica und Morphinpräparate unbedingt zu vermeiden.

Auf alle Fälle wird es notwendig sein, in größeren Abständen Kontrollen durchzuführen, um die therapeutischen Anordnungen rechtzeitig noch zu treffen.

Bei einer *chronischen Hepatitis mit entzündlichen Schüben* werden im allgemeinen die Vorschriften betreffs Diät und Lebensweise dieselben bleiben. Nur wird man eher als bei der vorhergehenden Form auf die ausgiebige Ruhe nach den Mahlzeiten bedacht sein und wochenlang warme Umschläge oder trockene Wärme in Form von Heizkissen auf die Lebergegend nach jeder Mahlzeit durchführen lassen. Auch bei Vielbeschäftigten muß es möglich sein, wenigstens nach dem Abendessen eine Wärmeprozedur vorzunehmen.

Außer den Allgemeinmaßnahmen empfiehlt sich aber hier zusätzlich eine medikamentöse Behandlung durchzuführen. Ich lasse solche Patienten monatelang eine intermittierende Therapie mit Methionin und Cholin durchführen. Dabei nehmen sie, wenn stärkere Entzündungsprozesse vorliegen, 4 Wochen lang täglich 2 g Methionin und 2 g Cholinchlorid, dann nach einer Pause von 3 Wochen wird dieselbe Dosierung wieder 4 Wochen durchgeführt usw. Bei geringeren Entzündungserscheinungen wird in der einen Periode Methionin, in der nächsten Cholin verabreicht. Man kann auch mit gutem Erfolg Hepsansirup oder die neuerdings zur Verfügung stehenden Hepsankapseln geben und dazwischen eine 8—10tägige Periode von täglichen intravenösen Hepsaninjektionen einschalten. Präparate wie Litrison sind vielfach nicht ausreichend, auch nach Essentiale Nattermann, einem Lecithinpräparat, habe ich keine ausreichenden Erfolge gesehen. Es ist jedoch unbedingt nötig, bei einem solchen chronischen Zustand, wie er hier vorliegt, genu

gend lange, wie gesagt monatelang und selbst jahrelang, eine gewisse Dauermedikation durchzuführen. Nur bei solchem Vorgehen kann man Erfolge erwarten. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß skeptische Äußerungen bezüglich der Wirkung von Methionin und Cholin dadurch bedingt sind, daß die Therapie nicht pünktlich und lange genug durchgeführt wurde. *Leider stößt man bei Kassenpatienten und Minderbemittelten auf Schwierigkeiten wegen des Preises derartiger Mittel, deren Kosten sich natürlich bei der langen Dauer ins Ungemessene steigern.* Es ist daher nicht verwunderlich, daß ich mit dieser Therapie der Dauermedikation die besten Erfolge bei Privatpatienten sah, die sich dies leisten konnten, vielleicht auch die *übrigen Maßnahmen gewissenhafter durchführten.*

Von amerikanischen Autoren ist eine langdauernde *Aureomycintherapie* über Wochen hinweg empfohlen worden. Damit sollen die Entzündungsprozesse zum Stillstand gebracht worden sein. Abgesehen von den großen Kosten einer solchen langdauernden Aureomycindosierung ist zu bedenken, daß Aureomycin in solchen *großen Dauerdosen eine Fettinfiltration der Leber,* also sicherlich eine gewisse Schädigung der Leber, erzeugen kann, wie es von zahlreichen Autoren (*Faloon, Noll* und *Prior* u. a.) angegeben worden ist. In einem einzigen Fall hatte ich Gelegenheit, über $5^1/_2$ Wochen 40 g Achromycin bei einem Fall von chronischer Hepatitis mit drohendem Übergang in Cirrhose zu verabreichen. Es trat ein Stillstand des Prozesses und eine wesentliche Besserung auf, die nun über $2^1/_2$ Jahre angehalten hat. Im allgemeinen wird sich diese Therapie aber schon der Kosten wegen verbieten.

Bei der Form der *chronischen Hepatitis mit drohendem Übergang in Cirrhose* müssen natürlich alle Allgemeinvorschriften aufs Gewissenhafteste durchgeführt werden. Nicht selten sind kürzere oder längere Perioden von Bettruhe nicht zu vermeiden. Auch hier soll die Kost so gehalten sein, daß der Appetit nicht erlahmt. Körperliche Schonung ist auch in den Zeiten, in denen der Kranke außer Bett ist, anzuraten.

Medikamentös kommt in diesen Fällen eine *Leberextraktbehandlung* mit Prohepar oder Ripason in Betracht. Verschiedene Autoren (*Noelle, Kalk* und *Wildhirt, Knedel, Kuhn, Wasinski*) haben über erfolgversprechende Beobachtungen über die Aussichten der Behandlung mit Leberextrakten bei diesen Formen der chronischen Hepatitis berichtet, in denen sie damit einen Stillstand der zum Fortschreiten neigenden Prozesse, allerdings nur bei genügend langem Vorgehen, beobachteten. Selbst *Broicher*, der sich über die Leberextraktbehandlung bei Cirrhosen skeptisch äußert, meint, daß man bei der chronischen Hepatitis noch weitere Erfahrungen und Ergebnisse kritischer Prüfungen abwarten müsse, ehe man zu einem gültigen Urteil über den Wert der Behandlung mit Leberhydrolysaten kommt. Es ist ihm durchaus zuzubilligen, daß man den Prozentsatz der Fälle, die damit zum Anhalten des Übergangs in die Cirrhose gebracht werden können, nur nach langen Zeiträumen übersehen kann, und auch dabei ist damit zu rechnen, daß, wie bei jeder Therapie, nur ein gewisser Teil der Fälle zur Ausheilung gebracht werden kann, während ein anderer Teil unweigerlich in das Stadium der ausgebildeten Cirrhose hinübergleitet. Aber auch wenn es nur gelingen würde, das Tempo dieses Weiterschreitens zu verlangsamen, wäre schon viel erreicht. In dem Abschnitt über die

Lebercirrhose wird später ausgeführt, daß eine Leberhydrolysatbehandlung bei den ausgebildeten atrophischen Cirrhosen nicht mehr viele Aussichten bietet, aber um so mehr Aussichten, je früher eine Cirrhose dieser Therapie zugeführt werden kann. Diese Fälle von chronischer Hepatitis, die erst die frühesten Anzeichen eines beginnenden Übergangs in cirrhotische Veränderungen zeigen, müssen am ehesten die Gelegenheit bieten, eine prophylaktische Wirkung der Leberextraktbehandlung zu erweisen. Neuerdings steht mit Purinor ein Präparat zur Verfügung, das neben verschiedenen Purinen vor allem Orotsäure enthält. In mehr als zweijähriger Beobachtung haben wir bei langdauernder Anwendung dieses Präparats in einzelnen Fällen auch histologisch eine deutliche Besserung mit Rückbildung der entzündlichen Veränderungen nachweisen können (*Beckmann*, *Brügel* und *Mertz*). Ähnliches haben *Rossing* u. Mitarb. gefunden. Nach den Erfahrungen meiner Klinik kann man bislang den Eindruck haben, daß diese Behandlung erfolgreich ist. Als Beispiel diene die Abb. 27 a, b u. c, aus der eine fast völlige Rückbildung der entzündlichen Infiltrate unter der Purinor-Behandlung hervorgeht. Ein abschließendes Urteil wird sich allerdings bei der Chronizität dieser Fälle erst nach Jahren herausbilden.

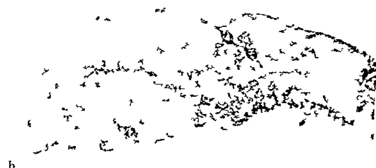
Die therapeutischen Grundsätze nähern sich, je weiter der Übergang in die Cirrhose fortschreitet, denen, die für das Frühstadium der Cirrhose gelten. So kann es sein, daß mit der Entwicklung von Ascites oder Ödemen, die schon in diesem Stadium auftreten können, die therapeutischen Gesichtspunkte in den Vordergrund treten, die den Wasser- und Mineralhaushalt betreffen. Auf sie wird im Abschnitt über Cirrhose näher eingegangen werden.

Die Therapie des *erworbenen hämolytischen Ikterus* nach chronischer Hepatitis deckt sich mit dem, was im Abschnitt über den hämolytischen Ikterus ausgeführt wurde. Jedoch ist der Erfolg einer Splenektomie bei dieser Form des erworbenen hämolytischen Ikterus noch fragwürdig. *Giwood* schätzt den Erfolg bei sämtlichen Formen von erworbenem hämolytischem Ikterus auf 50%. Neuerdings wird eine Behandlung mit ACTH oder Cortison für aussichtsreicher gehalten, eventuell in Verbindung mit einer anschließenden Splenektomie (*Saint* und *Gardner*, *Sacks*, *Workman* und *Jahn*, *Gros* und *Weiss*, *Stich*, *Hennemann*).

Die extrahepatischen Gallenwegserkrankungen im Verlauf einer chronischen Hepatitis bedürfen einer speziellen Behandlung. Wenn es sich um cholangitische Veränderungen handelt, kommt eine Therapie in Betracht, wie sie im Abschnitt über die intrahepatische Cholangitis erläutert wird. Eine unkomplizierte Cholecystitis wird eine feinverteilte Kost unter Vermeidung von Fetten, außer Butter, Olivenol und bester Margarine, erfordern, Ruhepausen nach den Mahlzeiten mit Wärmeauflagen und medikamentös antispastische Mittel (Atropin, Buscopan u. a.), eventuell Urotropineinläufe oder Bilamid i. v. oder per os. Zweckmäßig sind Kuraufenthalte in Mergentheim, Kissingen, Bertrich, im Ausland Vichy, Schulz-Tarasp, Montecatini u. a. Zu Hauskuren ist die Nürtinger Heinrichsquelle zu empfehlen. Ist schon eine Steinbildung eingetreten, die zu ausgesprochenen Koliken wiederholter Art geführt hat, so ist dringend Operation anzuraten, weil die Gefahr besteht, daß die schon geschädigte Leber sich nicht erholen kann, ja sogar sich eine fortschreitende Tendenz der Leberstörung bemerkbar machen kann. Dasselbe trifft



a



b



c

Abb. [illegible] a—c a) Chronische Hepatitis. Dichte entzündliche Infiltrate. Vergr. 1:[illegible]0. Farb. HE. b) Derselbe Fall nach [illegible]monatiger Therapie. Deutlicher Rückgang der entzündlichen Infiltrate. c) Derselbe Fall nach 1 [illegible]jähr. konsequenter Therapie. Nur noch ganz vereinzelt kleine entzündliche Infiltrate.

zu für die Fälle, in denen dauernd rezidivierende entzündliche Prozesse auf die Leber überzugreifen drohen und den Übergang in die Fibrose bzw. Cirrhose beschleunigen können. In solchen Fällen soll mit der Operation auch bei noch steinfreien Gallenwegen nicht länger zugewartet, sondern auf Operation gedrängt werden. Die Operationsgefahren sind dabei geringer, als wenn zugewartet wird, bis irreparable Veränderungen eingetreten sind.

# V. Die Lebercirrhosen

Der klinische Begriff einer *Lebercirrhose* ist gekennzeichnet durch den Befund einer mehr oder weniger vergrößerten Leber von harter Beschaffenheit, vielfach mit unregelmäßiger, höckriger Oberfläche ohne besondere Empfindlichkeit und die mehr oder weniger starken Erscheinungen einer Störung des Portalkreislaufs. Diese kann sich nur in einem Meteorismus des Leibes mit Blähungsneigung und uncharakteristischen Magendarmerscheinungen äußern oder schon die Bildung von Ascites nachweisen lassen. In den weiter fortgeschrittenen Stadien zeigt sich Erweiterung der Bauchvenen bis zu dem ausgeprägten Bilde des Caput medusae. Dazu kommen eine Reihe weiterer Symptome subjektiver wie objektiver Art, die dem Erfahrenen einen diagnostischen Hinweis geben, wie gastritische Beschwerden, zunehmende Appetitlosigkeit, schmutzig fahle Hautverfärbung, aber auch Pigmentierungen, Auftreten von Kapillarerweiterung in Form von Sternchenfiguren oder Rötung der Handinnenflächen (Palmarerythem). Mit der Zeit kommt es zu Änderungen der Behaarung des Körpers, speziell Schütterwerden der Achsel- und Schambehaarung und Hodenatrophie. In den Spätstadien der atrophischen Cirrhose mit kleiner werdender und manchmal überhaupt nicht mehr fühlbarer Leber kann das Bild so sehr einer schweren zehrenden Krankheit gleichen, daß der äußere Aspekt zunächst eine maligne Geschwulst vermuten läßt. Oft kann dann der Nachweis einer vergrößerten Milz die Diagnose klären.

Liegt das Vollbild einer Lebercirrhose vor, so sind im allgemeinen die Symptome so eindeutig, daß die Diagnose für den praktischen Arzt keine Schwierigkeiten bereitet. Anders liegen die Dinge jedoch bei den Frühstadien. Wir sind heute auf Grund der bioptischen Untersuchung besser als früher über die Entwicklungsdauer einer Cirrhose orientiert und kennen neben Verlaufsformen von wenigen Jahren solche, die sich über Jahrzehnte hin erstrecken und zeitweise lange Remissionen aufweisen. Dies ist der Ausdruck der erstaunlichen Regenerationsfähigkeit der Leber, die dieses Organ in die Lage versetzt, auch relativ weitgehenden Untergang von Leberparenchym durch Bildung neuen funktionstüchtigen Gewebes zu ersetzen. Für den Praktiker kann es jedoch äußerst schwierig sein, zu entscheiden, ob die vergrößerte und indurierte Leber schon der Ausdruck einer Cirrhose ist, ob eine akut aufgetretene Leberschwellung oder ein längst abgelaufenes Narbenstadium vorliegt. Oft allerdings wird eine genaue Erhebung der Anamnese nachweisen lassen, daß cholangitische oder cholecystitische Entzündungsvorgänge, kardiale Stauungszustände oder eine früher durchgemachte Leberdystrophie mit im

Spiele sind Es gibt aber auch Fälle mit völlig stummer Anamnese, bei denen nur zufällig anläßlich einer andersartigen *Untersuchung eine* Lebervergrößerung mit Verhärtung festgestellt wird und der Patient überhaupt keinerlei in dieser Richtung sprechende Beschwerden aufweist *und auch früher keinerlei ähnliche* Klagen hatte Es ist auch nicht bekannt, daß früher einmal eine Gelbsucht vorlag oder ein Druck in der Leber- und Gallengegend bestand, *noch irgendwelche Magendarmerscheinungen* geklagt wurden

Um uns diese Variationsmöglichkeiten im *klinischen Bilde der Lebercirrhose* klar zu machen, müssen wir auf die Ätiologie der Erkrankung zurückgehen und auf die modernen Theorien ihrer Entstehung eingehen

## A. Die Ätiologie der Lebercirrhosen

Im Vordergrund stehen nach neueren Anschauungen 2 Hauptursachen, nämlich die entzündliche Form und die auf Ernährungsstörungen beruhende Entstehungsform, wobei noch fraglich ist, wieweit toxische Momente eine Rolle mitspielen

### 1. Die entzündliche Entstehung der Lebercirrhose

Die Lebercirrhose kann das fortschreitende Stadium einer akuten Hepatitis sein und das Analogon einer Schrumpfniere als Folgestadium einer akuten Nephritis darstellen Dabei kann sich eine solche Cirrhose schon relativ rasch aus einer akuten Hepatitis entwickeln oder erst im langsamen Ablauf des entzündlichen Geschehens aus einem subchronischen oder chronischen Stadium Schon *Eppinger* hat den Übergang aus einem katarrhalischen Ikterus in eine Lebercirrhose für wahrscheinlich gehalten, ebenso wie *v Bergmann* auf solche Möglichkeiten hinwies *Die zahlenmäßig* aber so ausgedehnten Beobachtungen und Erfahrungen während des 2 Weltkrieges und der Nachkriegszeit an *Hepatitis Pandemien* haben diesen *Ablauf bei* nicht ausgeheilten oder chronisch verlaufenden Fällen in vielfacher Hinsicht nachweisen *lassen Der Verlauf kann ganz wechselnd sein Ich beobachtete Fälle, die* schon 2 Jahre nach Beginn der akuten Hepatitis in foudroyantem Verlauf im Stadium *der atrophischen Lebercirrhose zum Exitus kamen, aber auch andere,* bei denen erst in jahrelangem Verlauf ein allmählicher Übergang aus einem noch chronischen *Stadium in das der Lebercirrhose vor sich ging Nicht selten sind* dabei die entzündlichen Erscheinungen ganz verschieden in den einzelnen Leberlappen verteilt *Derartige Beobachtungen, sowohl klinischer Art* wie speziell auch mit bioptischen Methoden kontrolliert, liegen schon von vielen Seiten vor (*Kalk, Sherlock, Stormer, Beuerts* u a) *Kalk* konnte erstmals im Laparoskop den einwandfreien Beweis erbringen, daß sich aus einer protrahiert verlaufenden Hepatitis eine Cirrhose entwickeln kann Die Entstehung einer Lebercirrhose aus einer akuten Hepatitis wird weitgehend wahrscheinlich gemacht, wenn anamnestisch in kürzerem oder längerem Abstand eine akute, ikterisch verlaufende Hepatitis vorausging Aber in vielen Fällen ist davon nichts bekannt, ebenso auch nichts von toxischen Momenten einer chronischen Leberschädigung, auf die in Bälde noch einzugehen sein wird Es konnte dann immer noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß vor Jahren eine unerkannte anikterische Hepatitis durchgemacht wurde, die eben erst nach

langer Dauer in das Stadium der Cirrhose überging Das Vorkommen solcher Fälle muß man sicher annehmen sie lassen sich aber nicht eindeutig beweisen nur vermuten wenn keine sonstigen Ursachen nachweisbar sind

Eine andere Entstehungsmöglichkeit einer Lebercirrhose durch entzündliche Vorgänge ist die auf dem Boden cholangitischer und cholangiolitischer Veränderungen aber auch durch Steinerkrankung oder Narbenbildung bedingte durch cholostatische Momente entstandene biliäre Cirrhose Als weitere Möglichkeit kommt die Cirrhose auf dem Boden einer mehr oder weniger funktionell entstandenen intrahepatischen Gallenstauung in den Cholangiolen vor wie sie von *Watson* als eine der Formen der akuten Hepatitis angesehen wird die in die biliäre Cirrhose die früher sogenannte *Hanot*sche Cirrhose übergehen kann Wir müssen zweifellos diese beiden Typen der Lebercirrhose die *Laennec*sche Form und die biliäre Cirrhose klinisch in vielen ihrer Symptome unterscheiden In ihren Ursachen nämlich den Entzündungserscheinungen sei es auch von verschiedenen Angriffsseiten aus sind sie jedoch in vielfacher Hinsicht übereinstimmend

## 2 Die Entstehung der Lebercirrhose als Ernährungsmangelerscheinung

Die experimentelle Beobachtung daß langdauernder Eiweißmangel und gleichzeitiges Fehlen von lipotropen Stoffen bei Ratten zu Lebercirrhose führt hat auch für die Klinik Erklärungsmöglichkeiten für die Entstehung einer Lebercirrhose unter ungünstigen Ernährungsbedingungen beibringen lassen Allerdings ist hierbei man dies nicht so klar wie im Experiment Aus den statistischen Zahlen über die Cirrhosehäufigkeit in China Indien Südafrika wie sie von *Ratnoff* und *Patek* aber auch *Wahi* angegeben werden scheint neben den tropischen Erkrankungen mit Leberbeteiligung in erster Linie Mangelernährung in Frage zu kommen Für Indien liegen derartige Untersuchungen eindeutiger Art von *Fernando Medonza* und *Rajasuriya* für Südafrika von *Gillman* und *Gillman* in ausgedehnten Beobachtungen an der südafrikanischen Urbevölkerung vor Dabei wurde auch auf Beziehungen zur Pellagra und Eisenstoffwechselstörungen hingewiesen Auch *Kalk* konnte bei Rußlandheimkehrern Cirrhosen laparoskopisch nachweisen die er auf Mangelernährung bezieht Seine Beobachtungen konnte ich bei einigen Fällen laparoskopisch bestätigen wenngleich auch dabei nicht immer mit Sicherheit vorausgegangene anikterische Hepatitiden abzulehnen sind Was jedoch besonders auffällig ist bleibt die Tatsache daß bei uns in Deutschland trotz langjähriger excessiver Eiweißmangelernährung in der Hungerzeit der Nachkriegsjahre keinerlei solche zu Cirrhosebildung neigenden Lebererkrankungen in vermehrter oder zum mindesten verwertbarer Zahl zur Beobachtung kamen Eindrucksvoll sind auch die eingehenden Untersuchungen von *Sherlock* und *Walshe* bei Mangelernährten in Wuppertal bei nicht unerheblichem Eiweißdefizit in der Ernährung über 1 Jahr bei denen keinerlei wesentliche Leberschädigungen und bioptisch weder Erscheinungen von Nekrose Cirrhose oder Fettinfiltration dagegen aber vermehrte Eisenablagerungen festgestellt werden konnten So bleibt es zunächst jedenfalls noch unklar warum solche offenbar in anderen Ländern wahrscheinlich als Ernährungsmangelerscheinungen auftretenden Formen von Lebercirrhose in Europa zum mindesten nicht in ausschlaggebendem Maße zu finden sind Möglich wäre daß gleichzeitige

Vitaminmangelschäden vorliegen müssen. Jedenfalls konnten die Beobachtungen von *Gillman* und *Gillman* mit pellagroiden Zuständen bei vorwiegender Maisernährung daran denken lassen, obwohl das Krankheitsbild der Pellagra nach meinen eigenen Beobachtungen in Rumänien (*Beckmann* und *Janssen*) nicht zu dem Auftreten von Lebererkrankungen führt. Auch ließe sich daran denken, daß toxische oder infektiöse Momente zu der Mangelernährung hinzutreten und erst diese Summation zu dem Endstadium der Cirrhose Veranlassung gibt. Allerdings sind die Angaben der verschiedenen Autoren über die Bedeutung chronischer Infektionskrankheiten in den tropischen Ländern für die Entstehung der Cirrhose recht wechselnd. So wird z. B. die Bedeutung einer chronischen Malaria oder einer Amöbenruhr von zahlreichen neueren Autoren als gering eingeschätzt. Jedoch hält *Wahi* nach Beobachtungen in Indien für wahrscheinlich, daß neben Mangelernährung auch schädigende Toxine bakterieller Art eine wesentliche Rolle mitspielen.

Die rein experimentellen Beobachtungen zeigten als wesentliche Folge von Eiweißmangel und Mangel an lipotropen Stoffen das Auftreten einer Fettinfiltration, aus der sich dann nach einiger Zeit die ersten Anzeichen entzündlicher Art mit allmählich immer mehr zunehmender Fibrose und bindegewebiger Umbildung mit Abschnürung von Leberinseln entwickeln, also dem typischen Umbau des Lebergewebes. *Glynn, Himsworth* und *Lindau* haben nun experimentell festgestellt, daß nicht nur Fettinfiltration zur Cirrhose führt, sondern auch andere Stoffe, die die Leber infiltrieren, wie z. B. Glykogen bei der Speicherkrankheit oder Kollidon und ähnliche. Auch die Hämosiderose im Sinne einer Eisenspeicherkrankheit konnte in diesem Sinn als Reiz wirken, wie ja auch *Gillman* solche Entstehungsmöglichkeiten für Hämochromatose als Mangelnahrungsschäden wahrscheinlich gemacht hat. Untersuchungen an meiner Klinik (*Brugel* und *Pietzonka*) haben gezeigt, daß sich bei Patienten, die eine schwere Mangelernährung durchgemacht haben, histologisch eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber nachweisen läßt.

### 3. Entstehung der Lebercirrhose durch Alkoholabusus

Wie steht es nun mit dem Alkohol? Es kann für jeden Arzt keinem Zweifel unterliegen, daß der Alkohol für die Entstehung einer Lebercirrhose vielfach von ausschlaggebender Bedeutung ist. Man hat den Alkohol als das Lebensgift κατ' ἐξοχήν angesprochen und jede Lebercirrhose als alkoholisch gedeutet. Sicher zu Unrecht, denn wir wissen von Sektionsbefunden, daß selbst trinkfeste Zecher bis zum Tode eine völlig normale Leber haben können und daß auch Antialkoholiker an Cirrhose erkranken und sterben. Man hat die Beimengungen bei Zubereitung und Kelterung des Weins bezichtigt und an Arsen, Kupfer, Mangan und ähnliches gedacht. Auch Schwefelrückstände beim Reinigen von Fässern, Blei, ja selbst Teerrückstände des Tabaks wurden für schuldig gehalten. Aber ein gesicherter Einfluß aller dieser mehr oder weniger hypothetischen Giftstoffe hat sich bis jetzt nicht beweisen lassen. Jedoch scheint der Reinheitsgrad verschiedener Alkoholsorten von Bedeutung zu sein. Nach englischen Autoren führt der Genuß von Gin oder schlechtem Fusel eher zu Cirrhose als der von gutem Whisky. Immerhin dürfte dabei neben der Qualität auch die Quantität des Alkoholkonsums wichtig sein. Andererseits sind ja nicht die gelegentlichen Excesse ausschlaggebend, sondern der konstante Dauer-

genuß von Wein oder Schnaps bzw beider zusammen ul er Jahre und Jahr zehnte weg Neuere Anschauungen nehmen nun an daß auch der Alkohol nur insofern zur Entstehung einer Lebercirrhose fuhre als er indirekt einen Ernahrungs schaden herbeifuhrt Fruhere Autoren glaubten daß eine gastrointestinale Toxin wirkung auf dem Boden der chronischen Gastritis des Alkoholikers ausschlaggebend sei Tierexperimentelle Untersuchungen sind auf diesem Gebiet kaum beweisend vor allem auch bei der Schwierigkeit dem Menschen ahnliche Versuchsbedingungen bei geeigneten Tierarten zu reproduzieren worauf schon *Moon* hingewiesen hat In zahlreichen Experimenten mit Alkoholgaben uber langere Zeitraume ließen sich vergleichende Zustande von Cirrhose nur erreichen wenn gleichzeitig noch zusatz liche Schadigungen durch infektiose oder Ernahrungsmomente hinzukamen In eigenen mehrjahrigen Versuchen an Hunden ließ sich mit Alkohol allein nie eine Cirrhose nachweisen dagegen kam es zu einwandfreier Lebercirrhose wenn gleich zeitig ein Infekt von seiten der Gallenwege gesetzt wurde Neuere tierexperimentelle Untersuchungen angelsachsischer Autoren aus den letzten Jahren (*Chaikoff* u Mit arb *Best* u Mitarb u a) sprechen mehr dafur eine durch Alkoholgiftwirkung be dingte Mangelernahrung verantwortlich zu machen *Best* u Mitarb lehnen auf Grund ihrer experimentellen Beobachtungen eine direkte Giftwirkung des Alkohols auf die Leberzelle durchaus ab Sie konnten namlich ebenso wie mit Alkohol auch mit Zuckerlosungen bei Ratten Cirrhosen erzeugen und erklaren dies dadurch daß auf beiderlei Weise durch solche als Kalorienersatz wirkende Stoffe ein Defizit in der Grundernahrung eintrete das zur Fettinfiltration der Leber und sekundar zur Fibrose fuhre Wird ein dadurch entstehender Mangel an lipotropen Stoffen und Vitaminen gleichzeitig behoben so bleibt trotz Alkohol oder Zuckerlosung eine Cirrhose aus So wertvoll und interessant diese Tierexperimente sind so muß es doch noch fraglich erscheinen ob diese an der Rattenleber gefundenen Verhaltnisse ohne weiteres auf die menschliche Leber ubertragbar sind

Wir konnen nach *Demole* die Entstehung der Lebercirrhose klinisch mit diesen Beobachtungen in Einklang bringen wenn es sich um schwere Potatoren vor allem auch Schnapssaufer handelt die infolge ihrer meist schweren Alkoholgastritis oder ihrer schon weit fortgeschrittenen Lebererkrankung inappetent sind und zum min desten schlecht essen und sich dadurch mangelhaft ernahren Dabei handelt es sich aber meist um fortgeschrittene Formen In den Fruhstadien der Cirrhose pflegt jedoch der Appetit meist noch gut zu sein und keinerlei Grund fur die Annahme einer Mangelernahrung zu bieten Bekanntlich sind diese Typen weinfreudiger Art auch gute Esser und was sehr wichtig erscheint vor allem Eiweißliebhaber Sie durften also nicht unbedingt unter einem Mangel an lipotropen Stoffen stehen Ich habe jedenfalls bei der Mehrzahl meiner unter derartigen Lebensgewohnheiten lebenden Patienten keinerlei Mangelerscheinungen feststellen aber doch schon Fett leber mit mehr oder weniger ausgedehnter Lebercirrhose laparoskopisch und histo logisch beobachten konnen

Es muß also zweifellos außer dem Alkohol noch ein zweiter schadigender Faktor hinzukommen ehe es zur Entstehung einer Lebercirrhose kommt Von *Voegtlin Bro*. und *Moss* wurde in eingehenden Untersuchungen bei 300 chronischen Alko holkern nachgewiesen daß auch die Leberschadigungen bei chronischem Alkoholis

mus, soweit sie noch nicht zur Cirrhose geführt haben, wieder reversibel sii übrigens auch die akuten Alkoholintoxikationen (*v Bergmann, Beckmann*) ders hervorzuheben ist jedoch ihre Behauptung, daß auch chronischer Alkoh nicht zu einer fortschreitenden Erkrankung der Leber im Sinne einer Portalc prädisponiere. Also ebenfalls wieder ein Hinweis auf die schon *oben erwähn* sache, daß nur immer gewisse Menschen unter chronischem Alkoholkonsum *rhose* erkranken, andere aber nicht Dies läßt auch viel eher daran denke infektiose oder toxische Schädigungen für die Auswirkung der Alkoholnoxe l lich sind, auch wenn sie vielleicht nur zeitlich beschränkt und *relativ geri* waren Dieser Gedanke hat mehr Wahrscheinlichkeit als ein theoretischer Nal mangelschaden, wenngleich auch er meist retrospektiv nicht mehr beweisbar

Über die Bedeutung des Alkohols sind zahlreiche Statistiken veröffentlic wechseln auch nach den geographischen Verhältnissen In Amerika gaben I und *Patek* 54% aller Cirrhosen als alkoholisch an, *Howard* und *Watson* mache auf die Unterschiede zwischen Land und Stadtbevölkerung aufmerksam sie bei ländlicher Bevölkerung nur 22% mit vorausgehendem Alkoholismus achteten In Istambul fand dagegen *Saglam* unter 106 Cirrhosen 83% die ihrem Leben Alkohol zu sich genommen hatten, allerdings unter den schl Lebensbedingungen der ärmeren Bevölkerung standen Bei uns kann man sich des Eindrucks erwehren, daß mit der Besserung der Ernährung und den z menden Möglichkeiten der Alkoholbeschaffung die Zahl der Lebercirrhose Ansteigen begriffen ist

*Thaler* ist der Ansicht, daß diese ätiologische Zweiteilung der Cirrhosen pathologisch-anatomisch zu erkennen ist und sich als *postinfiltrative Cirrhc* Form der diffus pseudolobulären Cirrhosen oder als monolobuläre Cirrhose chronischen Erkrankungen der Gallenwege den *posthepatitischen Cirrhosen* mi wichtigsten Vertreter der postnekrotischen Cirrhose gegenüberstellen läßt An seits machen *Albot, Herman* und *Corteville* an Hand eines besonders einge verfolgten Falles von Fettleber mit Übergang in Alkoholcirrhose darauf aufı sam, daß der Satz von *Fiessinger* zutrifft, der sagte „Es gibt nur *eine* Cirrh Nach diesen Autoren ist auch bei diesen scheinbar infiltrativ entstandenen Cirrl das Ausschlaggebende, daß intermittierend eine *Hepatitis* auftritt, die erst dem Boden der Entzündung die auch diesmal postnekrotisch entstandene Cir im Gefolge hat Daß dieser Gesichtspunkt viel für sich hat, ist nicht zu bezwe wenn man bedenkt, wie häufig auch bei der ätiologisch einwandfreien Alk cirrhose sich Perioden von parenchymatöser Entzündung klinisch nachweisen la die auch laparoskopisch und histologisch erhärtet werden können

## B. Die Klinik der Lebercirrhose

Die klinischen Symptome einer Lebercirrhose sind durchaus gleichartig und abhängig von ihrer Ätiologie, ob es sich um eine posthepatitische oder um eine a holische Cirrhose handelt, aber auch welche spezielle pathologisch anatomische F dabei vorliegt Es soll daher zunächst die Symptomatologie im allgemeinen ges dert und erst später auf einzelne Unterschiede eingegangen werden

Zunachst muß fur die Praxis unterschieden werden zwischen dem Fruhstadium dem Vollstadium und dem Endstadium der Lebercirrhose da damit schon gewisse Kriterien bezuglich Prognose und Therapieaussichten gegeben sind Man kann auch zwischen *kompensierter* und *dekompensierter* Cirrhose unterscheiden ein Begriff der vielfach von amerikanischen Autoren verwendet wird Ob es sich dabei tat sachlich um eine Kompensation handelt also um eine noch weitgehend intakte Funktionsleistung trotz schon bestehender anatomischer Veranderungen und ohne auch weitere sekundare Erscheinungen laßt sich meist vom Praktiker am Kranken bett allein noch nicht entscheiden sondern bedarf erst einer meist klinischen Kon trolle durch geeignete Spezialuntersuchungen Wir werden auf diese Einzelheiten noch einzugehen haben halten es aber nicht fur richtig diese zum Maßstab einer Einteilung zu nehmen zum mindesten da die oben vorgesehene fur die Bedurf nisse der Praxis wohl klarer und eindeutiger sein durfte

## 1 Das Fruhstadium

Wie schon erwahnt kann der Nachweis einer schon bestehenden Lebercirrhose ganz zufallig erfolgen Anlaßlich einer andersartigen oft damit nicht zusammen hangenden Krankheit oder Beschwerde wird zufallig bei der Untersuchung des Abdomens festgestellt daß eine vergroßerte in ihrer Konsistenz verhartete und oft eine schon deutlich hockrige Oberflache aufweisende Leber nachweisbar ist von deren Vorhandensein der Patient oft noch keinerlei Ahnung hatte und die ihm auch keinerlei Beschwerden machte Es mag vielleicht sein daß der Leib im ganzen etwas aufgetrieben erscheint Dies muß aber keineswegs der Fall sein Bei genauer Prufung zeigt sich auch die Milz vergroßert und sei es nur perkutorisch Der Nachweis der Milz ist aber keineswegs obligat

Im Gegensatz zu diesen wenn man so sagen kann blanden" vollig symptom losen Fallen fallen aber dem aufmerksam und sorgfaltig untersuchenden Arzt doch auch oft nur andeutungsweise vorhandene Symptome auf die ihn an die Leber denken lassen und die eine eingehende Prufung erforderlich machen Das sind einmal die Falle mit unerklarlichen und unbestimmten Magendarmerscheinungen und wechselnden Leibbeschwerden Es muß noch kein deutlicher Meteorismus vor handen sein aber doch eine gewisse Blahungsneigung mit leichter Obstipation die nicht schon seit langem als habituelle Obstipation bestand sondern erst in der letzten Zeit oder wenigstens seit einigen Jahren besteht Selbst bei eingehender Untersuchung des Magendarmkanals finden sich nie erhebliche oder ausschlag gebende Veranderungen Das einzige bleibt vielleicht ein leichter Reizzustand im Sinne einer Gastroduodenitis oder auch nur funktionelle Peristaltikanderungen oder auch spastische Erscheinungen Dyskinesien der Gallenwege brauchen nicht vor zuliegen

Es konnen aber auch keinerlei abdominelle Beschwerden bestehen Der Patient kommt in die Sprechstunde wegen eines unbestimmten Mudigkeitsgefuhls eines Nachlassens der Leistungsfahigkeit Symptomen die vielleicht rein nervos gedeutet und mit einer beruflichen Überlastung oder sonstigen Überbeanspruchung erklart werden Dabei brauchen sowohl Appetit wie die Magendarmfunktionen in keiner

Weise gestort zu sein Ich habe eine Reihe von Fallen gesehen, die als Herzkranke liefen, weil man die Lebervergroßerung auf eine kardiale Stauung bezog Dabei fanden sich im Ekg pathologische Veranderungen, die als Myokardschaden oder Coronarinsuffizienz gedeutet wurden, aber als *Myokardose im Sinne Wuhrmanns* zu deuten waren Eine monatelange Strophanthin- oder Digitalisbehandlung blieb erfolglos Die Herzstorungen anderten sich erst unter der Therapie der Cirrhose

Ein Beispiel ist folgender Fall E K, ♀, 64 J Klagt seit einiger Zeit uber diffuse allgemeine Beschwerden, unter anderem auch Herzbeschwerden Bei genauer klinischer Untersuchung kann, mit Ausnahme einer derben hockrigen und vergroßerten Leber, nichts Pathologisches festgestellt werden Die Leberfunktionsprufungen fallen alle normal aus Bei der Laparoskopie findet sich jedoch der typische Befund einer atrophischen Lebercirrhose in einem schon fortgeschrittenen Stadium Mikroskopisch einwandfreier Umbau, typische Cirrhose Anamnestisch war nichts uber *eine fruhere vorausgehende* Lebererkrankung zu ermitteln

Die Symptomarmut eines solchen Fruhstadiums der Cirrhose kann uberraschend sein Irgendwelche Hautveranderungen konnen fehlen allerdings kann manchmal ein fahles, etwas schmutziggraues Kolorit angedeutet sein, wie es meist in den Spatstadien, speziell auch bei der *Hamochromatose*, zunehmend deutlicher wird Mehr bei den alkoholischen Fruhformen kann eine veranderte Kapillardurchblutung angetroffen werden, wobei vor allem im Gesicht und an den oberen Thoraxpartien eine leicht blaulichrotliche, teilweise fleckenartige Farbanderung erkennbar wird Sternchenfiguren und Palmarerythem sind in diesem Stadium noch selten, aber doch gelegentlich zu entdecken Dagegen sind Venenerweiterungen an der Bauchwand noch nicht sicher erkennbar, wahrend sie bei der Laparoskopie sowohl im durchscheinenden Licht wie auch an der Innenseite der Bauchwand in einer deutlich vermehrten Venenzeichnung am Peritoneum wie am Ligament schon sichtbar sein konnen *Auch Ösophagusvarizen sind noch nicht nachweisbar*

Mit Hilfe der *Funktionsprufungen* kann in diesem Fruhstadium mit der einen oder anderen Probe schon ein verdachtiger Befund erhoben werden, etwa einer leicht positiven Takata oder Grosschen Probe, auch einer nach *Strehler* modifizierten verfeinerten Galaktoseprobe oder der Santoninprobe, haufig aber fallen die Funktionsproben noch vollig normal aus Am ehesten durfte bei elektrophoretischer Untersuchung eine Veranderung des Eiweißbildes mit Anstieg der γ Globuline einen Anhalt ergeben da hierin am fruhesten sich ein sonst symptomloses Bild außern kann Ebenso wird oft schon eine positive Aldehydprobe im Urin deutlich sein

Bei dieser Symptomarmut des Anfangsbildes kann es nun außerst schwierig sein auf Grund des vorliegenden Befundes zu einer sicheren Diagnose zu kommen Um so schwieriger als auch die Differentialdiagnose gegenuber einer akuten, erst kurzfristigen Schwellung, einer Stauungsleber oder einem Tumor unmoglich wird, da auch der Urobilinkorpernachweis wie die Anderungen des Bluteiweißbildes zu unbestimmt sind

In diesem Stadium kann jedoch die sichere Diagnose schon durch die *Laparoskopie* mit gezielter Leberpunktion gestellt werden Ich habe zwar mit der blinden

Leberpunktion auch eindeutige Resultate erhalten und gelegentlich wird die blinde Punktion notwendig, wenn Adhäsionen oder sonstige Komplikationen die Laparoskopie verhindern. Aus vielfacher Erfahrung heraus halte ich jedoch die Laparoskopie für wichtiger, um das makroskopische Bild der Leber zu übersehen. In einer nicht so kleinen Zahl von Fällen sieht man, wie auch schon früher bei der akuten und chronischen Hepatitis betont wurde, auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen Leberlappen, die mit einer blinden Punktion nicht erfaßt werden. Ein solches Bild zeigt z. B. Abb. 28, bei der der linke Leberlappen wenig verändert erscheint, während der rechte schon eine deutliche Höckerung aufweist. Es kann selbst bei beginnenden Zuständen das makroskopische Aussehen beweisender als



Abb. 28. Lebercirrhose. Unterschiedliche Veränderungen an den beiden Leberlappen



Abb. 29. Fettleber. Leber geschwollen. Oberfläche glatt und von rötlich-brauner Farbe

der Punktionsbefund sein, da ja bekanntlich trotz der Führung durch das Auge die Punktionsnadel zufällig die pathologischen Gewebsabschnitte nicht erfaßt haben kann. Allerdings bleiben dies Ausnahmen. Es kann auch in einem Leberabschnitt noch der Befund einer chronischen Hepatitis, in anderen Abschnitten aber schon der deutliche Übergang in Cirrhose mit einwandfreiem Umbau vorhanden sein. Solche Ungleichheiten im Befallensein der verschiedenen Leberabschnitte erklären dann einwandfrei den negativen Ausfall der Funktionsprüfungen. Hier ist der klinische Befund ausschlaggebender als alle Laboratoriumsergebnisse.

Mit dem positiven makroskopischen und mikroskopischen Befund bei Laparoskopie und gezielter Punktion ist nun der einwandfreie Nachweis einer Lebercirrhose im Frühstadium erbracht, wenn auch damit die Ätiologie noch nicht geklärt ist.

Ein weiteres Frühstadium, allerdings vorwiegend alkoholischer Genese, ist das Stadium der *Fettleber*. Dabei ist ebenfalls eine Vergrößerung der Leber mit deutlicher Konsistenzvermehrung, aber ohne Induration und Höckerung der Oberfläche nachweisbar. Die Beschwerden können ähnlicher Art sein, aber auch völlig fehlen.

Nicht selten wird auch hier die Diagnose oder wenigstens der Verdacht nur gewissermaßen *nebenbei erhoben*.

Auf die Fettleber wird später noch näher eingegangen werden. Hier mögen nur die wichtigsten Punkte wegen ihrer *Bedeutung für die Früherkrankung der Cirrhose* erwähnt werden. Mit Ausnahme des Palpationsbefundes ist die übrige Symptomatik äußerst dürftig. Die Beobachtung von *Robbers*, daß häufig als Frühsymptom ein erhöhter Bilirubingehalt im Serum oder gar ein Subikterus bestehe, kann ich auf Grund meiner Erfahrung nicht bestätigen. Es fällt sogar auf, daß im allgemeinen kaum ein pathologischer Befund im Blut oder auch im Urin zu erheben ist. Auch die Funktionsprüfungen fallen allermeist normal aus. Auch der

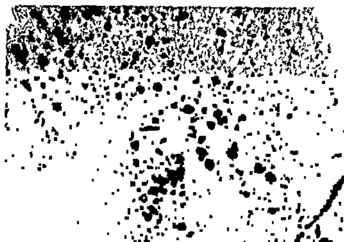


Abb. 30. Fettleber. Derselbe Fall wie Abb. 29. Diffuse, vorwiegend großtropfige Verfettung der Leber. Vergr. 1:70. Färbg.: Scharlachrot.

Gehalt an Cholesterin und Cholesterinester ist meist nicht verändert. Über das Verhalten der Phospholipoide siehe später.

Auch hier geben wieder die bioptischen Methoden den Ausschlag. Im makroskopischen Bild zeigt sich bei der Laparoskopie die Leber im ganzen geschwollen mit glatter Oberfläche und einer hellbraunen bis rötlichbraunen Farbe (s. Abb. 29). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Punktatzylinders ist ohne weiteres die mehr oder weniger starke großtropfige Verfettung nachweisbar (s. Abb. 30).

*Kalk* hat schon darauf hingewiesen, daß bei einer entzündlich aus einer Hepatitis hervorgegangenen Cirrhose keinerlei Fettinfiltration vorzukommen pflegt. Allerdings betonen *Voegt* wie auch *Hult*, daß es auch bei chronischer Hepatitis solche mit Fettleber einhergehenden Fälle gibt. Es dürfte dies auch nach meinen Beobachtungen das weitaus seltenere Verhalten sein, wenngleich ich auch bei einem über Jahre bioptisch kontrollierten Fall den Übergang aus einer sicheren akuten über eine chronische Hepatitis in Cirrhose beobachtete, der mit großtropfiger Fetteinlagerung im rechten Leberlappen einherging. Aber in den meisten Fällen dürfte

in erster Linie die alkoholische Ätiologie ausschlaggebend sein Die Prognose ist in diesem Frühstadium der Fettleber zweifellos ungleich besser als bei dem oben geschilderten, aus einer chronischen Hepatitis entstandenen entzündlichen Frühstadium Es kann dabei mit entsprechenden strengen therapeutischen Maßnahmen dem Prozeß Einhalt geboten werden, wenn allerdings gleichzeitig Alkoholabstinenz gehalten wird Jedenfalls dürfte nach allem, was wir wissen bei einigermaßen längerer Dauer der Fettleber und ungünstigen Verhältnissen der cirrhotische Prozeß unweigerlich weiter fortschreiten und in gleicher Weise in dasselbe Bild übergehen das wir bei entzündlicher Genese kennen Daß dabei auch sekundär entzündliche Momente eine wesentliche Rolle spielen können geht aus der oben zitierten Beobachtung von *Albot* und *Corteville* hervor

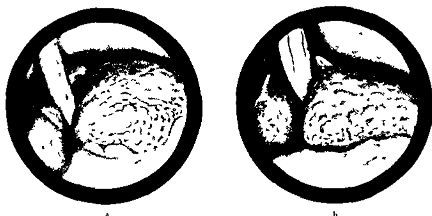



Abb 31 a) Fettleber b) Derselbe Fall 1 Jahr später, nach erneutem Alkohol Abusus Oberfläche nicht mehr glatt sondern schon deutlich gehöckert

Ein Beispiel gibt folgender Fall E., ♂ 54 J Seit Jahren reichlicher Weingenuß täglich bis 2 Liter Wegen zunehmenden Drucks im Oberbauch und Magenbeschwerden Klinikaufnahme Es findet sich eine 3 Querfinger vergrößerte Leber mit gleichmäßiger Oberfläche Milz nicht fühlbar Außer Anacid tat kein krankhafter Befund am Magendarmkanal Leberfunktionen normal Bei der Laparoskopie einwandfreier Befund einer Fettleber (s Abb 31 a) Nach 4wöchiger intensiver Therapie ist die Leber intakt von deutlich brauner Farbe ohne deutliche Höckerung auch mikroskopisch das Fett völlig verschwunden und die Leberzellen einwandfrei Keine Verbreiterung der Glissonschen Dreiecke keine Infiltration keine

rhose In der erst
auch ohne Alkohol
täglich dann unme
kommt Eine erneu

Fettleber aber nun ist die Oberfläche nicht mehr glatt sondern zeigt schon eine deutliche Höckerbildung (s Abb 31 b) Wenn auch mikroskopisch noch immer kein Umbau im Sinne einer pathologisch anatomisch sichergestellten Cirrhose vorliegt und die Fettinfiltration noch überwiegt ist doch aus dem makroskopischen Befund das Fortschreiten der Erkrankung erkennbar

## 2. Das Vollstadium

Das klinisch voll ausgebildete Hohestadium der Krankheit zeigt sich subjektiv seltener in jahrelang zunehmenden Beschwerden, *wenngleich auch dies vorkommt*, vielmehr wird ein mehr oder weniger akutes Ereignis angeschuldigt, sei es irgend welche schwerverträgliche Mahlzeit, eine Überanstrengung oder eine fieberhafte interkurrente Erkrankung Manchmal tritt eine ikterische Verfärbung der Skleren oder ein intensiverer Ikterus *auf und führt auf die Fährte Meist sind es* aber zunehmende Leibbeschwerden, vor allem Druck und Völlegefühl im Leib mit Blähungsneigung und zunehmende *Appetitlosigkeit, die den Kranken zum Arzt führen* Das Vollstadium kann recht plötzlich innerhalb weniger Wochen in Erscheinung treten, obwohl *nach dem ganzen Befund anzunehmen ist, daß das* Leiden schon auf Jahre zurückgeht, ohne daß aber dem Kranken bis dahin irgendetwas an Beschwerden zum *Bewußtsein gekommen ist*

Die Leber ist auch in diesem Stadium noch deutlich vergrößert, fühlt sich derb *an mit abgestumpftem Rand und fein- oder grobgehockerter Oberfläche* und manchmal deutlichen Einziehungen und Eindellungen Bei starkem Meteorismus oder *Ascites ist die Leber nach oben gekantet und dann meist schlecht fühlbar Das* darf aber nicht über die Größenverhältnisse der Leber hinwegtauschen Nach Ablassen *oder Rückgang des Ascites ist dann die Leber meist wieder in ihrer richtigen* Größe abzutasten Im Vollstadium ist meist noch die hypertrophische Form der *Cirrhose vorhanden, jedoch können schon einzelne Leberabschnitte atrophische* Bezirke aufweisen und dementsprechend den Palpationsbefund verändert haben Die Milz ist sehr häufig schon *eben als harter Tumor am Rippenbogen fühlbar oder* kann wenigstens perkutorisch vergrößert sein Allerdings können auch hier wieder *Ascites oder Meteorismus hindernd im Wege stehen*

*Der Allgemeinzustand* ist nicht immer schwer verändert Es gibt verschiedene Typen *auf der einen Seite Adipose mit noch immer gut erhaltenem Fettpolster*, offenbar die guten Esser und Genießer, häufig sogar mit blaurötlicher Gesichtsfarbe *infolge Kapillarerweiterungen diffuser und flächenhafter Art*, die oft die zunehmende Leibesfülle am Bauch auf Fettansammlung statt auf Meteorismus bezogen *haben andererseits aber Typen mit zunehmender Abmagerung an* Oberkörper und Extremitäten in krassem Gegensatz zu der enormen Zunahme des Bauchumfangs, gleichzeitig mit schlechtdurchbluteter schmutzig fahler Hautfarbe Wenn die Abmagerung mit zunehmender Appetitlosigkeit immer stärker wird läßt sich speziell an der Brustmuskulatur später aber auch an der übrigen Muskulatur, bei Beklopfen ein idiomuskulärer Wulst als Zeichen der Mangelernährung nachweisen Das veränderte Hautkolorit wird teils auf Pigmenteinlagerungen, z B Hämosiderin, teils aber auch bei Alkoholikern auf Nebenprodukte, wie Arsen und andere Beimengungen bezogen

Das Stadium der *beginnenden Dekompensation* zeigt sich an den Zeichen der Portalkreislaufstörung Als erstes beginnendes Zeichen kommt es zur Auftreibung des Leibes infolge stärkerer Blähungsneigung und Meteorismus Dabei braucht der Leib noch keineswegs maximal vorgetrieben zu sein Es kann sein, daß diese Auftreibung nur zu bestimmten Tageszeiten im Anschluß an die Mahlzeiten auftritt

Alle gröberen Speisen, vor allem cellulosehaltige schwere Gemüse, aber auch Kohlenhydrate und fette Nahrungsmittel werden schlecht vertragen. Meist stellt sich dann auch hartnäckige Obstipation, erst später auch Durchfallneigung ein. Bei der Röntgenkontrolle zeigt sich am Magen ein verbreitertes Schleimhautrelief, manchmal Reizerscheinungen mit Peristaltikstörungen und spastischen Erscheinungen auch am Duodenum, schließlich eine Gastritis, Gastroduodenitis oder Gastroenteritis. Die Magendarmerscheinungen sind oft das erste Symptom, auf das die Kranken aufmerksam werden. Leider werden diese nicht selten verkannt und als Magendarmleiden behandelt, zumal wenn noch eine Anacidität sich hinzugesellt, was häufig der Fall ist. Das Wesentliche dürfte aber dabei die Stauung des Portalkreislaufs sein, zum mindesten der primäre Ausgangspunkt. Ascites braucht dabei noch nicht vorhanden zu sein. Eine alte französische Regel heißt: Erst der Wind und dann der Regen. Mehr und mehr kommt es aber dann zur Ascitesbildung, wobei anfänglich nur eine Flankendämpfung nachweisbar wird, allmählich nimmt aber der Ascites immer mehr zu und steigt schließlich zu so starken Graden an, daß die Zwerchfellhochdrängung zur zunehmenden Beengung führt und auch durch das verstärkte Völlegefühl den Appetit noch mehr verschlechtert. Schließlich können dann noch Ödeme der Beine zunehmend bis zur Hüftgegend auftreten. Diese zum Teil wohl auch mechanisch durch Druck des zunehmenden Ascites auf die Venengebiete bedingten Ödeme können anfänglich nach Punktion wieder zurückgehen, allmählich bleiben sie aber doch konstant, wobei die später zu erörternden Teilfaktoren eine zunehmende Rolle spielen. Bei der Punktion des Ascites findet man allermeist eine klare, hellgelbe Flüssigkeit mit niederem spezifischem Gewicht um 1006—1015, einem Eiweißgehalt von 0,5—1,0%, vielfach vorwiegend Albumin enthaltend, und eine negative *Rivalta*sche Probe. Mikroskopisch finden sich nur spärlich Zellen, wie einige Serosaepithelien und lymphoide Zellen. Nur bei sekundären Komplikationen kommt es zu einem entzündlichen Charakter des Ascites mit Zell- und Eiweißvermehrung. Bei Ikterus nimmt auch der Ascites ikterische Verfärbung an.

Eine langerdauernde Portalkreislaufstörung macht sich erst allmählich in einer Vermehrung der Venen der Bauchhaut mit Verbreiterung der einzelnen Venen und Änderung ihrer Strömungsverhältnisse geltend. Es handelt sich dabei also um kein Frühsymptom. Eigene Versuche, hier mit Kapillarmikroskopie der feinsten Bauchvenenverzweigungen weiterzukommen, haben zu keinem Erfolg geführt. Immerhin fällt dem Erfahrenen allerdings schon frühzeitig das veränderte Bild der Bauchvenen auf, wenn man darauf achtet. Später kommt es dann zu dem bekannten Bild des *Caput medusae*, das allerdings erst den Spätstadien zukommt.

Die veränderten Strömungsverhältnisse im Lebervenengebiet äußern sich schon bald und vielfach früher als durch Verbreiterung der Bauchvenen in Form von Varizenbildung im Ösophagus wie auch am Analring. An beiden Orten können sie zu Blutungen und besonders im Ösophagusgebiet zu lebensgefährlichen Komplikationen führen. Eine solche Blutung aus Ösophagusvarizen kann das erste erkennbare Symptom einer Lebercirrhose sein, aber auch unmittelbar durch Verblutung zum Tode führen. Man wird es sich auf alle Fälle zur Pflicht machen müssen, bei unklaren sogenannten Magenblutungen nach der Ursache einer Lebercirrhose zu

fahnden, obwohl auch parenchymatose Blutungen aus den Schleimhauten des Magendarmkanals, z B bei *Vitamin K Mangel* vorliegen konnen Blutungen aus außeren und inneren Hamorrhoiden nehmen meist keine so erheblichen Grade an und sind leichter zu stillen moglicherweise auch chirurgisch anzugehen Der Nachweis des Vorliegens von Ösophagusvarizen erfolgt rontgenologisch wobei sich die Varizen als Aussparungen in dem Kontrastmittel darstellen lassen Beginnende Veranderungen, die sich noch nicht rontgenologisch darstellen lassen, sollten nach *Higgins* schon bei der Ösophagoskopie sichtbar sein konnen doch wird man diese Untersuchung nur vorsichtig und mit geubter Hand ausfuhren

In keinen Beziehungen zu den Storungen des Portalkreislaufs also der venosen Strombahngebiete, stehen die Änderungen an Kapillaren, wie sie schon oben in Form *diffuser Kapillarerweiterungen*, vor allem im Gesicht, erwahnt wurden, speziell aber die sogenannten *Sternfiguren* wie sie besonders von *Eppinger* betont wurden Es handelt sich um punktformige Kapillarerweiterungen, in deren Zentrum sternartig oder in Form einer Spinnenfigur erweiterte Kapillaren zusammenlaufen Diese Sternchen konnen oft klein sein daß sie nur mit der Lupe sicher erkennbar sind, konnen aber auch großere Ausmaße annehmen, wie z B in der Abb 8 Man findet solche Sternchenfiguren vorwiegend an Rucken Brust, Hals, Gesicht und Armen also fast ausschließlich an den oberen Körperpartien (Abb 9) *Kluge* unterscheidet 2 verschiedene Formen, von denen eine rasch aufschießt etwa pfenniggroß wird und innerhalb einiger Tage oder Wochen wieder verschwindet, wahrend die andere Form stecknadelkopfgroß manchmal geringgradig uber das Hautniveau erhaben nicht ruckbildungsfahig ist Ich konnte mich bis jetzt von solchen Unterschieden noch nicht uberzeugen Das Verschwinden der Sternchenfiguren wird von amerikanischen Autoren in Beziehung zur Besserung der Cirrhose gebracht und direkt als prognostisches Kriterium gewertet Tatsache ist jedoch daß das Vorkommen solcher Kapillarerweiterungen in Sternchenform nicht nur fur die Cirrhose gilt sondern auch bei langdauernder Hepatitis und vor allem bei chronischen Hepatitiden vorkommen kann ehe eine Cirrhose schon vorhanden ist Von *Kluge* wurden sie auch bei Magenkarzinom und bei Schwangerschaft beobachtet *Martini* und *Staubesand* zeigten, daß diese auch bei Gesunden vorkommenden Gefäßspinnen nicht als eine arteriovenose Anastomose aufzufassen sind sondern daß die zentrale Spinnenarterie aus dem kutanen Arteriennetz entspringt und sich zu einer subepidermalen Spinnenampulle erweitert deren sternformig verlaufende Aste den makroskopisch sichtbaren Spinnenbeinen entsprechen

Ebenfalls kein bei Cirrhose beweisendes aber haufig vorhandenes Symptom ist das *Palmarerythem* Es findet sich dabei eine erythemartige Erweiterung der Kapillaren und Arteriolen an den Wolbungen der Handflache und der Finger mit einer *symmetrischen* blaulich rotlichen Verfarbung an beiden Innenflachen der Hande selten auch der Sohlen Auch bei andersartigen Erkrankungen kann ein solches Palmarerythem beobachtet werden (*Waldenstrom*)

Die Ursache der Entstehung dieser verschiedenen Formen von Kapillarerweiterungen speziell an der oberen Korperhalfte ist noch keineswegs klar Irgendwelche *kapillaraktive Stoffe* sind bis jetzt als Folge der Leberfunktionsstorung nicht be

kannt *Kluge* denkt an die Moglichkeit einer Paraproteinamie die sich aber bis jetzt nicht bestatigen ließ

Die *Urinausscheidung* kann solange keine Neigung zu Ascitesbildung besteht noch durchaus normal sein Dabei ist der Urin oft hell spater nimmt er eine leicht rotliche Farbe an Die Reaktion mit dem *Ehrlich*schen Reagens fallt meist deutlich positiv aus und zeigt auch mit quantitativen Bestimmungsmethoden eine Vermehrung Nach *Watson* ist auch vermehrt Koproporphyrin im Urin vorhanden wobei sich bei alkoholischer Cirrhose vorwiegend der isomere Typ III findet Mit dem Eintritt von Ascites und Ödemen laßt die Diurese entsprechend nach

Die *Stuhle* sind im allgemeinen gut gefarbt bei Pankreasbeteiligung konnen Fettstuhle auftreten bei zunehmender Achylie des Magens kann sich Durchfall neigung entwickeln

Das *Blutbild* kann bei der ausgedehnten Cirrhose noch durchaus normal sein wenn nicht irgendwelche Blutungen vorausgegangen sind Erst im spateren Ver lauf konnen Anamien auftreten Es handelt sich dabei meist um makrocytare An amien vielfach vom Typ der Perniciosa So fand *Wuhrmann* unter 150 Cirrhosen 2 Falle von echter Perniciosa und auch *Patek* berichtet uber 2 Falle unter 386 Lebercirrhosen Nach *Bateman Shorr* und *Elgvin* soll oft eine bestehende Anamie durch den Anstieg der Gesamtblutmenge uberdeckt sein so daß ein nor maler Blutbefund vorgetauscht wird Nach *Ludin* ist sowohl der Erythrocyten durchmesser wie seine Dicke uberhoht Über die Ursachen dieser Anamien liegen die verschiedensten Theorien vor von denen jedoch keine uberzeugend bewiesen ist sei es daß myelotrope Faktoren (*Dudzus*) oder hamolytische Vorgange im Zusammenhang mit der Milzfunktion angenommen werden

Die *Blutsenkung* ist im allgemeinen normal falls keine Besonderheiten vor liegen Ist sie beschleunigt so kann dies entweder durch sekundar entzundliche Prozesse in der Leber selbst oder auch cholangitische Schube bedingt sein mog licherweise auch durch toxische Momente im Zusammenhang mit Anderungen des Bluteiweißbildes auf das spater eingegangen wird

*Fieber* kann ebenso auf entzundlichen und toxischen Momenten beruhen und in Perioden der Verschlimmerung des Zustandes eintreten auch wenn keine sekun daren Komplikationen vorliegen Im allgemeinen aber ist der Verlauf fieberfrei

*Ikterus* gehort nicht zum Bilde einer Lebercirrhose Wenn Ikterus auftritt so ist er das Zeichen einer diffusen hepatitischen Beteiligung und immer ernst zu beurteilen In leichten Graden kann sich dies nur in einer Bilirubinerhohung im Blut außern wahrend bei der unkomplizierten Cirrhose das Bilirubin im Serum normal bleibt Nach amerikanischen Autoren (*Kimball Chapple* und *Sanes*) sol len Mangelschaden seitens der Ernahrung fur das Auftreten und die Haufigkeit von ikterischen Attacken ausschlaggebend sein da sie bei einem Viertel aller Falle histologisch starke Verfettung und degenerative Veranderungen der Leberzellen fanden Aus den Zeiten der deutschen Mangelernahrungsperiode ist nichts Der artiges statistisch nachweisbar geworden Im ubrigen siehe Verlaufsformen

Bei langerdauernder Cirrhose kommt es nun nicht nur zu den oben erwahnten Stoffwechselstorungen mit Abmagerung und Hautveranderungen sondern auch zu

endokrinen Störungen, vor allem von seiten der Sexualhormone Die normale Leber inaktiviert sowohl Östrogen als auch männliche Sexualhormone Mit dem Nachlassen ihrer Funktion kommt es zur Überproduktion von Östron und dementsprechend zu somatischen Veränderungen, wie auffälliger Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale beim Mann Es kommt zu fehlender Achsel und spärlicher Schambehaarung, beim Mann mit gerader oberer, also femininer Haargrenze, und weiterhin auch zu Gynäkomastie Es wurde auch parallel damit das Auftreten von Hodenatrophie beobachtet (*Rather*) Das Auftreten einer solchen Gynäkomastie kann auch in seltenen Fällen von chronischer Hepatitis vorkommen, viel häufiger jedoch bei der Cirrhose Auf der anderen Seite wurde festgestellt daß es bei

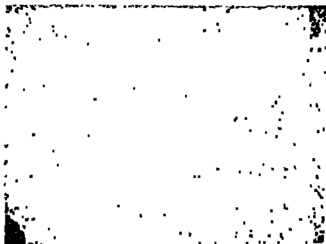


Abb 32 a Lebercirrhose mit deutlichem Umbau Zahlreiche Regenerat Knoten
Vergr 1 22 Farbg H E

Cirrhotikern offenbar auf Grund der hormonalen Gleichgewichtsstörung weniger häufig zur Prostatahypertrophie kommt und diese zudem erst in einem höheren Alter einsetzt (*Stumpf* und *Wilens*)

Bei der bioptischen Untersuchung zeigt sich im laparoskopischen Bild jetzt das mehr oder weniger klassische Bild der deutlich vergrößerten Leber mit breiter Höckerbildung und abgestumpftem Rand Dieser ist manchmal hochrot vorgewölbt, während die Oberfläche mehr eine graubraune bis weißlich gelbliche Farbe aufweist, aus der in stärkerem Rot oder feinerer Kapillarisierung die Höcker hervortreten Diese entsprechen den umgebauten hypertrophierten Abschnitten des regenerierenden Lebergewebes, während die danebenliegenden Abschnitte den schon teilweise schrumpfenden Narbenpartien entsprechen Viel häufiger, als man im allgemeinen annimmt sieht man ungleichmäßiges Verhalten der einzelnen Leberabschnitte so daß deutlich die einzelnen Stadien des Prozesses gegeneinander abgegrenzt werden können Deutlich ist meist schon die stärkere Venenzeichnung des Peritoneums wie auch der Gefäße der Ligamente Nicht selten sieht man auch

wird auch wenn der Ascites abgelassen ist oder wenn im Bade untersucht w
Die Milz ist dagegen meist vergroßert und sehr derb palpabel

Die Symptome der Portalkreislaufbehinderung sind ausgeprägt Kaum fel Ascites und Meteorismus Die *Venenzeichnung auf der Bauchhaut* wird mark und nahert sich mehr und mehr dem Caput medusae Sternchenfiguren fehlen gut wie nie, *häufig* ist auch Palmarerythem vorhanden Der allgemeine Kör verfall nimmt *verheerend zu, Übelkeit,* Abneigung gegen jegliche Speisen tritt die Kranken wollen nur noch Flussigkeiten *trinken* sie klagen uber Durst nehmend kommt es zu Ödembildung Petechiale Blutungen der Haut oder aus



*Abb 33* Atrophische Lebercirrhose Die Leber ist granuliert geschrumpft und stark verkleinert

Schleimhauten konnen hinzutreten Oft macht eine plotzliche diffuse Blutung au dem Magendarmkanal oder haufiger das Platzen von Ösophagusvarizen dem Lebe ein Ende oder es kommt durch zunehmende Leberinsuffizienz zum hepatische Coma und Tod

Die Leber zeigt hier im laparoskopischen Bild das typische Bild einer klein gehöckerten Leber mit leicht braunlich rothcher Farbe aber derber Beschaffenheit und in schwerster Schrumpfung begriffen Ein eindrucksvolles Bild gibt Abb 33 bei dem die Leber auf minimale Reste geschrumpft ist und erklart weshalb eine solche Leber nicht mehr fahig ist schon rein substanzmaßig ihrer Funktion nach zukommen

Die Diagnose des Endstadiums einer solchen atrophischen Lebercirrhose ist meist auch fur den Praktiker leicht und bedarf keiner speziellen Laboratoriumsunter suchungen Es kann sich hochstens um differentialdiagnostische Erwagungen han deln ob nicht ein Karzinom in Frage kommt Allerdings ist auch die Prognose einer solchen atrophischen Cirrhose schon so infaust daß sie an Bosartigkeit des Prozesses einer Tumorerkrankung gleichzusetzen ist

Dann erst werden Santonin und Testacidprobe folgen Als ein prognostisch ungünstiges Zeichen muß weiterhin aber gewertet werden, wenn die bis dahin normal ausgefallenen Labilitätsproben pathologisch werden Damit zeigt sich, daß auch das Parenchym eine zusätzliche Schädigung aufweist. Dies kann durch komplizierende *entzündliche Prozesse* hervorgerufen sein bei schweren Störungen bis zum Auftreten der nicht so seltenen Schädigungen nach Art dystrophischer Zustände In demselben Sinne ist es wohl zu deuten, wenn in dem Verhältnis zwischen Cholesterin und Cholesterinester ein Estersturz beobachtet wird wenngleich *Hoffmann* und *Lisa* diesen Befund in 96% ihrer Fälle feststellten und ihn für pathognomonisch *bei Lebercirrhose halten* Es kann sich dabei aber immer nur um Endstadien oder zum mindesten fortgeschrittene Stadien des Vollstadiums handeln nicht jedoch um eine Früherscheinung Man wird also daran festhalten müssen daß die Funktionsdiagnostik bei der Lebercirrhose nur bescheidene Ergebnisse zeitigt. Im ganzen kann der Praktiker damit meist nicht viel mehr erfahren als was schon die klinische *gründliche Befunderhebung erwiesen hat höchstens eine Bestätigung* und Festigung des Befundes Ein bedingter Wert kommt höchstens der Beurteilung des Fortschreitens diffuser Parenchymveränderungen zu, denn auch bei den gerade für die Cirrhose verdächtigen Proben, z B der Takata Reaktion, können im Verlauf Schwankungen auftreten die auf noch unbekannten Faktoren beruhen und nicht immer beweisend sind, zum mindesten nicht auf den absoluten Schweregrad des Zustandes bezogen werden dürfen Man kann jedenfalls sagen, daß die bioptischen Befunde in den allermeisten Fällen viel mehr Klarheit über den tatsächlichen Zustand bringen als es mit der üblichen Funktionsdiagnostik möglich ist

Eine besonders wertvolle Bereicherung der Diagnostik ergibt jedoch die Feststellung der *Eiweißverhältnisse* im Blute Der Gesamteiweißgehalt des Plasmas kann in den Frühfällen noch völlig normal sein in späteren Stadien aber kommt es zu einem Absinken der Gesamtwerte bis zu beträchtlicher Hypoproteinämie *Von französischen Autoren (Warter* u *Mitarb*) wurden sogar bei beginnenden Cirrhosen abnorm hohe Eiweißwerte allerdings gleichzeitig mit Hyperglobulinämie und Abnahme der Albumine also pathologischer Verschiebung der Eiweißfraktionen beobachtet aber dieses Verhalten dürfte doch im allgemeinen die Ausnahme darstellen Aber auch bei noch normalen Gesamteiweißwerten finden sich schon frühzeitig charakteristische Verschiebungen in den Eiweißfraktionen Es kommt zu einem Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline Mit der häufig üblichen Bestimmung des Albumin Globulin Quotienten allein läßt sich noch kein genügender Überblick gewinnen, zumal derartige Verschiebungen auch bei einer Reihe anderer Leberaffektionen in gleicher Weise vorkommen Erst die elektrophoretische Untersuchung ergibt eine klare Übersicht. Es zeigt sich, daß bei allen schweren Formen von Lebercirrhose nicht nur bei der eigentlichen *Laennecschen Cirrhose* sondern auch bei allen anderen Formen neben der Abnahme der Albumine eine Verschiebung innerhalb der Globulinreihe vorkommt die für Cirrhose typisch ist Dabei sind die $\alpha$ Globuline meist kaum oder gar nicht verändert, etwas stärker das $\beta$ Globulin besonders deutlich aber das $\gamma$ Globulin vermehrt (*Rickets* u *Mitarb* u a) *Gerade der kontinuierliche Anstieg der* Elektrophoresekurve nach rechts in die Zacke des Globulins ist ein für die Cirrhose oft weitgehend beweisender

Befund. Aber nicht nur bei den ausgesprochenen und fortgeschrittenen Cirrhosen, sondern häufig auch schon bei den beginnenden Frühstadien kann sich diese Verschiebung zur Seite des $\gamma$-Globulins trotz noch normaler Gesamteiweißwerte als diagnostisch brauchbar erweisen. In Abb. 34 sind 2 Elektrophoresebefunde nach der Technik von *Grassmann*, *Hannig* und *Knedel* bei Cirrhose einmal im Frühstadium, das andere Mal im fortgeschrittenen Vollbild wiedergegeben, aus denen diese Verschiebungen eindeutig ersichtbar sind. Meist geht damit auch eine Fibrinogenabnahme parallel. Die Technik der Fibrinogenbestimmung ist jedoch so schwierig, daß sie für die Praxis nicht in Frage kommt.

Eine Reihe von Autoren (*Abrami* und *Wallich*, *Post* und *Patek*, *Kunkel* u. Mitarb.) sind der Ansicht, daß das Auftreten von Ascites und Ödemen bei der Lebercirrhose

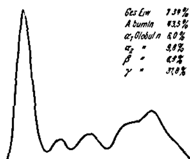



Abb. 34 a. Elektrophorese-Kurve bei Lebercirrhose. Frühstadium

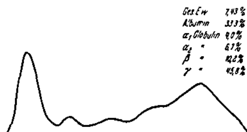



Abb. 34 b. Elektrophorese-Kurve bei Lebercirrhose. Vollstadium

eine Folge der Hypoproteinämie und des Absinkens des Albumingehalts im Blutplasma sind. Dies führte sinngemäß zu der therapeutischen Folgerung, daß mit der Änderung der Eiweißverhältnisse des Blutes wie des Gesamtkörpers, z. B. durch Albuminzufuhr, ein Rückgang der Ascitesbildung und eine Regulierung des Wasserhaushalts in den Geweben zu erreichen sei. Wie im Kapitel Therapie ausgeführt wird, läßt sich dies aber nur sehr bedingt erreichen. Tatsache bleibt, daß sogar bei sehr stark herabgesetzten und mit Albuminabsinken einhergehenden Gesamteiweißwerten im Plasma selbst bis auf 4 oder 5% gelegentlich weder eine Ascitesbildung noch Auftreten von Ödemen beobachtet werden kann und daß Ascites auch bei kaum veränderten Eiweißverhältnissen eintreten kann. Therapeutisch sieht man, daß nach Albuminzufuhr das Albumin rasch wieder aus dem Körper entweicht und schon nach 24 Stunden verschwunden sein kann (*Hartmann*), ohne daß sich etwas ändert. Ja, das Albumin kann einfach in den Ascites entleert werden, der häufig schon einen erhöhten Albumingehalt aufweist. Auch die Reinjektion der albuminreichen Ascitesflüssigkeit in den Blutkreislauf (*Chabrol* u. Mitarb., *Emmerich*) kann wohl eine Diuresesteigerung bewerkstelligen, hat aber nicht immer einen Einfluß auf das Verhalten des Ascites oder der Ödeme. Man muß daher annehmen, daß

Dann erst werden Santonin- und Testacidprobe folgen Als ein prognostisch ungünstiges Zeichen muß weiterhin aber gewertet werden, wenn die bis dahin normal ausgefallenen Labilitätsproben pathologisch werden Damit zeigt sich, daß auch das Parenchym eine zusätzliche Schädigung aufweist Dies kann durch komplizierende entzündliche Prozesse hervorgerufen sein, bei schweren Störungen bis zum *Auftreten der nicht so seltenen Schädigungen nach Art dystrophischer Zustände* In demselben Sinne ist es wohl zu deuten, wenn in dem Verhältnis zwischen Cholesterin und Cholesterinester ein Estersturz beobachtet wird, wenngleich *Hoffmann* und *Lisa* diesen Befund in 96% ihrer Fälle feststellten und ihn für pathognomonisch bei Lebercirrhose halten Es kann sich dabei aber immer nur um Endstadien oder zum mindesten fortgeschrittene Stadien des Vollstadiums handeln nicht jedoch um eine Früherscheinung Man wird also daran festhalten müssen, daß die Funktionsdiagnostik *bei der Lebercirrhose nur bescheidene Ergebnisse zeitigt* Im ganzen kann der Praktiker damit meist nicht viel mehr erfahren, als was schon die klinische gründliche Befunderhebung erwiesen hat, höchstens eine Bestätigung und Festigung des Befundes Ein bedingter Wert kommt höchstens der Beurteilung des Fortschreitens diffuser Parenchymveränderungen zu, denn auch bei den gerade *für die Cirrhose verdächtigen Proben, z B der Takata-Reaktion, können im Verlauf* Schwankungen auftreten, die auf noch unbekannten Faktoren beruhen und nicht immer beweisend sind, zum mindesten nicht auf den absoluten Schweregrad des Zustandes bezogen werden dürfen Man kann jedenfalls sagen, daß die bioptischen Befunde in den allermeisten Fällen viel mehr Klarheit über den tatsächlichen Zustand bringen, *als es mit der üblichen Funktionsdiagnostik möglich ist*

Eine besonders wertvolle Bereicherung der Diagnostik ergibt jedoch die Feststellung der *Eiweißverhältnisse* im Blute Der Gesamteiweißgehalt des Plasmas kann in den Frühfällen noch völlig normal sein, in späteren Stadien aber kommt es zu einem Absinken der Gesamtwerte bis zu beträchtlicher Hypoproteinämie Von französischen Autoren (*Warter* u Mitarb ) wurden sogar bei beginnenden Cirrhosen abnorm hohe Eiweißwerte, allerdings gleichzeitig mit Hyperglobulinämie und Abnahme der Albumine, also pathologischer Verschiebung der Eiweißfraktionen, beobachtet, aber dieses Verhalten dürfte doch im allgemeinen die Ausnahme darstellen Aber auch bei noch normalen Gesamteiweißwerten finden sich schon frühzeitig charakteristische Verschiebungen in den Eiweißfraktionen *Es kommt zu* einem Absinken der Albumine und Anstieg der Globuline Mit der häufig üblichen *Bestimmung des Albumin* Globulin-Quotienten allein läßt sich noch kein genügender Überblick gewinnen, zumal derartige Verschiebungen auch bei einer Reihe anderer Leberaffektionen *in* gleicher Weise vorkommen Erst die elektrophoretische Untersuchung ergibt eine klare Übersicht Es zeigt sich, daß bei *allen schweren* Formen von Lebercirrhose nicht *nur bei der* eigentlichen *Laennec*schen Cirrhose, *sondern auch bei allen anderen Formen* neben der Abnahme der Albumine eine Verschiebung innerhalb der Globulinreihe vorkommt, die für Cirrhose typisch ist Dabei sind die *α* Globuline meist kaum oder gar nicht verändert, etwas stärker das *β* Globulin, besonders deutlich aber das *γ* Globulin vermehrt (*Rickels* u Mitarb u a ) Gerade der kontinuierliche Anstieg der Elektrophoresekurve nach rechts in die Zacke des *γ*-Globulins ist ein für die Cirrhose oft weitgehend beweisender

kreis des hämolytischen Ikterus nicht bestätigt Wir wissen daß bei jeder Cirrhose das Retikuloendothel maßgebend mitbeteiligt ist wenngleich es bei den verschiedenen Formen in ganz verschiedenen Graden zum Ausdruck kommt Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die Auffassung von *Roessle* daß die verschiedenartige Reaktion des Retikuloendothels in seinen einzelnen Lokalisationsgebieten des Systems sowohl in der Milz wie in der Leber zu solchen verschiedenen Erscheinungsformen Veranlassung geben kann durchaus wahrscheinlicher

Eine gewisse Verwirrung dürfte in die Beurteilung dieser Gruppe der splenomegalen Erkrankungen dadurch gekommen sein daß eine Reihe von eigentlichen Bluterkrankungen dabei fälschlich als solche bezeichnet wurden die zum mindesten in ihren ersten Stadien nicht dazu gehören Ebenso müssen die extrahepatischen Hypertoniezustände im Pfortaderkreislauf mit Megalosplenie die Fälle von kongestiver Splenomegalie der amerikanischen Autoren ausgeschlossen werden (*Benhamou* u Mitarb ) Unter den erstgenannten Krankheitsbildern ist die sog *Banti*sche Krankheit zu nennen Es bestehen seit langem große Unstimmigkeiten in den Auffassungen der verschiedenen Autoren über die Berechtigung der Aufstellung dieser Krankheit als einheitlicher Begriff wie er seinerzeit von *Banti* auf Grund der in Italien beobachteten Fälle aufgestellt wurde Es wurde sogar bezweifelt daß die *Banti*sche Krankheit bei uns in Deutschland vorkommt Dies ist nun aber sicher zu bejahen Ich kenne selbst 4 sichere Fälle die die charakteristischen Symptome aufwiesen und nach dem pathologisch anatomischen Befund der Milz sichergestellt sind Andererseits gibt es gewiß zahlreiche Fälle die nicht so eindeutig sind teils unter verschiedenart ge andere Krankheitsbilder (*Benhamou* u Mitarb ) einzureihen sind teils auch fälschlicherweise als splenomegale Cirrhosen angesehen werden Manche Autoren sprechen daher vorsichtigerweise nur von dem *Banti*schen Syndrom Von *W H Veil* und *Heilmeyer* wird die *Banti*sche Krankheit als primäre splenogene Markhemmung oder Anaemia splenica bezeichnet und als ein primär auftretender funkt oneller pathogenetischer Mechanismus aufgefaßt der in e ner pathologisch geste gerten Hemmungswirkung der stets vergrößerten Milz auf das Knochenmark ohne primäre Lebercirrhose besteht und histologisch in der Milz durch eine Wucherung des Reticulums mit Bindegewebsvermehrung gekennzeichnet ist (*Heilmeyer*) Schon *Banti* hat in seiner ersten Veröffentl chung 3 Stadien der Erkrankung untersch eden bei denen erst im letzten Stadium die Lebercirrhose in Erscheinung tritt Es handelt sich also um eine primäre Milzerkrankung mit erst sekundärer Lebercirrhose Dieses Krankheitsbild gehört sicherlich nicht unter den Begriff der splenomegalen Cirrhose im eigentlichen Sinne wenngleich die Differenzierung oft große Schwierigkeiten bereiten kann zumal gerade das fortgeschrittene Stadium viel Ähnlichkeit aufweisen kann

Die Korrelation zwischen Leber und Milz die wir bei allen d ffusen Lebererkrankungen finden muß es erklärlich erscheinen lassen daß je nach den konstitutionellen oder konditionalen Bedingungen (*Nägeli*) die Auswirkung entzündl cher oder toxischer cirrhogener Gifte einmal die Leber ein anderes Mal die Milz mehr reaktiv beeinflussen so daß d e Milzbeteil gung sowohl hinsichtlich der Größe wie ihrer funkti nellen Eigenschaften speziell auch in ihrer Auswirkung auf das Knochenmark in Form von Anämie Leukopenie oder Thrombopenie im klinischen Bild

die Veränderungen im Gesamteiweißgehalt wie in der Zusammensetzung der einzelnen Eiweißfraktionen wohl von Bedeutung, aber für die *Entstehung des Ascites* nicht allein ausschlaggebend sind, sondern daß daneben wohl auch die Kreislauffaktoren der Portalhypertension, wie der gestörte Elektrolythaushalt des Körpers *eine bedeutsame Rolle mitspielen* In neueren Arbeiten wird zudem hervorgehoben daß die Menge des zirkulierenden Eiweißes ausschlaggebender ist als die Eiweißkonzentration im Plasma, und daß bei der Cirrhose sich dabei ein Gleichbleiben vielfach sogar eine Vermehrung dieser Eiweißmenge nachweisen läßt (*Hiller* u Mitarb, *Cachera* u Mitarb) Immerhin wird ein Eiweißverlust durch zu häufige *Ascitespunktionen sich ungünstig auswirken können*

## D. Die verschiedenen Formen der Cirrhosen

Die bisher geschilderten klinischen Befunde gelten im großen ganzen für die Gesamtheit der verschiedenen Cirrhoseformen Die Mehrzahl der *Cirrhosen* wird wohl mit Recht unter den Begriff der eigentlichen *Laennec*schen Cirrhose, also der hämatogenen diffusen Lebercirrhose, einzureihen sein Es gibt jedoch noch eine Reihe spezieller Formen der Cirrhose, die sich teils hinsichtlich der Ätiologie, teils in mehr oder weniger typischen Abweichungen, teils auch in einem Hervortreten spezieller Symptome kundtun und als in mancher Beziehung von dem typischen Bild abweichende Sonderformen angesehen werden Es mag mit Recht die Frage aufgeworfen werden, ob es sich dabei nicht doch nur um Varietäten des Gesamtbildes der Cirrhose handelt Trotzdem soll an dem bisher üblichen Einteilungsprinzip festgehalten werden, wenngleich vielfach sowohl im klinischen Verlauf wie auch in den therapeutischen Forderungen weitgehende Übereinstimmung besteht

### 1. Die splenomegalen Cirrhosen

Bei jeder hämatogenen Cirrhose im Sinne der *Laennec*schen Cirrhose wird die Milz beteiligt sein und im klinischen Bild mehr oder weniger stark hervortreten Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung kann die Milz deutlicher fühlbar werden und erhebliche Größe annehmen Nicht selten sind damit auch hypo oder hyperchrome Anämien vergesellschaftet Auf der anderen Seite steht jedoch eine Gruppe von Cirrhosen bei denen die Milz nach Größe und Beschaffenheit so sehr im Vordergrund steht, daß sie zunächst als eine das Bild beherrschende Splenomegalie imponiert und der cirrhotische Prozeß der Leber ganz im Hintergrund *zu stehen scheint Häufig finden sich dabei auch gerade mehr oder weniger in die* Augen springende anämische Erscheinungen, und die Frage ist naheliegend, ob es sich dabei wirklich nur um Teilformen der Cirrhose handelt oder nicht vielmehr eigene Krankheitsbilder vorliegen die als primäre *Milzerkrankungen aufzufassen* oder auch in die Gruppe der Bluterkrankungen einzureihen sind *Eppinger* hat schon 1920 diese Zustände als *hepatolienale Erkrankungen* zusammengefaßt und versucht damit eine spezielle Krankheitseinheit festzulegen, wobei er einen vermehrten Hämoglobinumbau mit gesteigerter Urobilinurie fand und Analogien zum *hämolytischen Ikterus* annahm Diese Annahme *Eppingers* fand jedoch keinen allgemeinen Anklang Zum mindesten haben sich die Beziehungen zu dem Formen

bis 60 000 Operation wurde von der Patientin abgelehnt 1949 im Anschluß an eine Grippe petechiale Blutungen Hb 50% Ery 2 8 Mill Leukocyten 900 Thrombocyten 14 000 Zum erstenmal röntgenologisch Ösophagusvarizen festgestellt Takata unverändert 30 mg% Weltmann 0 2‰ Gros 0 16 Bilirubin unter 0 5 mg% Bei einem Urlaub in England Sommer 1950 erholte sich die Patientin mit eiweißreicher Kost sehr gut bei Rückkehr aber wieder Rückfall Nochmals Bluterbrechen Im Lauf des Jahres 1951 weiter verschlechtert Bei der Laparoskopie (Abb 35) fand sich ein typischer Cirrhosebefund Die Milz konnte wegen Überlagerung mit Netz nicht gesehen werden Takata 40 mg% Weltmann 0 15‰ Gros 0 08 Thymol 6 E 1952 Exitus im Anschluß an profuse Hämatemesis

Die Differentialdiagnose der splenomegalen Cirrhose gegenüber andersartigen Megalosplenien wird vor allem die hämatologischen Tatsachen mit oft subtiler Untersuchungstechnik zu berücksichtigen haben

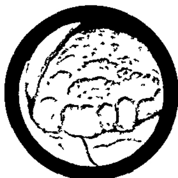


Abb 35 Splenomegale Cirrhose Der dargestellte linke Leberlappen zeigt bindegewebige Auflagerungen narbige Einziehungen und Granulierung Histologisch typische Lebercirrhose

## 2 Die biliäre Cirrhose

Unter dem Begriff einer biliären Cirrhose verstehen wir cirrhotische Prozesse die ihren Ausgangspunkt von den Gallenwegen her nehmen also nicht hämatogen durch auf dem Blutwege zugeführte toxische Produkte hervorgerufen sind Sie können die Folge einer langdauernden Gallenstauung oder entzündlicher Vorgänge in den Gallenwegen meist beider zusammen sein Die pathologische Anatomie (*Roessle*) unterscheidet eine cholostatische cholangitische und cholangiolitische Cirrhose Klinisch wird sich eine solche Unterteilung nur sehr selten durchführen lassen Allerdings kann das laparoskopische Bild in manchen Fällen einen Hinweis darauf geben

Im allgemeinen wird sich aus der Vorgeschichte zum mindesten häufig das Vorausgehen von Gallenkoliken oder von Fieberperioden mit zeitweisem Ikterus nachweisen lassen wie es für das Vorliegen eines Gallensteinleidens oder einer Cholangitis charakteristisch ist Diese Anzeichen von zeitweisen Stauungs und Entzündungszeichen von seiten der Gallenwege bestehen meist schon seit Jahren und erst allmählich bildet sich dann der cirrhotische Zustand aus Allerdings konnte ich bei

vorherrschend wird Es ist im Grunde nichts anderes als das was wir auch bei der gewohnlichen hamatogenen Cirrhose, wenn auch in geringeren Graden beobachten konnen Auch pathologische Anatomen wie *A Dietrich* sind der Ansicht daß selbst das *Banti*sche Syndrom sich moglicherweise nur durch das starkere Hervortreten der Milzbeteiligung von den einfachen Cirrhosen *unterscheidet*

Fur den Praktiker wird sich das *klinische Bild* der splenomegalen Cirrhose im einzelnen in keiner Weise von der eigentlichen Cirrhose unterscheiden Die Leber laßt nach ihrer *Beschaffenheit* und Funktion keine Unterschiede erkennen Die Beschwerden sind die gleichen, es sei denn daß die zunehmende Milzgroße eher ein Druckgefuhl, gelegentlich durch Perisplenitis auch Schmerzen im linken Hypochondrium auftreten laßt Es kommt ebenso wie bei der *Laennec*schen Cirrhose zu Magendarmerscheinungen Meteorismus und Ascites mit den typischen Erscheinungen *der Portalkreislaufbehinderung bis zum Caput* medusae und *Blutungen* aus Magendarmkanal oder Ösophagusvarizen Allerdings steht die Große der harten derben Milz oft in auffallendem Gegensatz zu der keineswegs so erheblich vergroßerten manchmal sogar kleinen geschrumpften Leber, die jedoch eine deutliche *Konsistenzvermehrung und Verhartung aufweist* Meist tritt im Verein mit der *Milzvergroßerung eine mehr oder weniger erhebliche Anamie in Erscheinung* die im allgemeinen hypochrom ist aber auch hyperchrome Zeichen aufweisen kann Weiterhin kann Leukopenie und Thrombocytopenie beobachtet werden ja es konnen auch hierbei sekundar die Anzeichen einer splenogenen Markhemmung beobachtet werden auch wenn es sich nicht um eine *Banti*sche Krankheit handelt was eben die Diagnosenstellung besonders erschweren kann Nicht selten gesellen sich dazu die Symptome einer hamorrhagischen Diathese die nicht immer auf Verminderung der Thrombocyten bezogen werden kann aber haufig mit Herabsetzung *der Kapillarresistenz einhergeht Resistenzverminderung der Erythrocyten* wie bei den Vorgangen des hamolytischen Ikterus gehort nicht zum typischen Bilde Es muß fraglich erscheinen ob seltene Beobachtungen in dieser Richtung wie sie in der Literatur angegeben sind (*Eppinger Villaret* u Mitarb) wirklich echte splenomegale Cirrhosen im eigentlichen Sinne waren Wir sehen also daß auch *die Blutveranderungen* sich im Prinzip nur graduell von denen bei den einfachen Cirrhosen unterscheiden aber keine wesentlich neuen Abweichungen aufweisen

Auch die splenomegale Cirrhose kann mit und ohne Ikterus einhergehen auch hier sind *Schwankungen im Bilirubingehalt des Serums wie in der Intensitat* der Hautverfarbung an der Tagesordnung Dementsprechend verhalten sich auch die Gallenfarbstoffe in Stuhl und Urin

Als Beispiel einer seit 6 Jahren in Beobachtung gewesenen splenomegalen Cirrhose sei folgender Fall geschildert

*B Schw 52 J ♀ Erste Aufnahme in die Klinik 1946 Gibt an seit einigen* Wochen diffuse Magendarmbeschwerden jedoch auch Druckgefuhl im linken Oberbauch zu haben Zeitweise bluthaltige Durchfalle Schon im Jahre 1941 soll bei einer Durchleuchtung eine *große Milz festgestellt worden sein* Leber um 3 Querfinger vergroßert Milz uberragt uber Handbreit den Rippenbogen derb Geringer Ascites Zeitweise Blut im Stuhl Takata ++ (30 mg%) Bilirubin 0 7 mg% Hb 74% Ery 3 5 Mill FI 1 05 Leukocyten 3300 Thrombocyten 73 500 In den nachsten Jahren nahm der Milztumor immer mehr zu Splenogene Markhemmung 1948 Leukocyten um 1500 Thrombocyten 35 000

Folgender Fall möge als Beispiel dienen

E. E. 50 J. ♀. Im März 1950 mit Hautjucken und Gewichtsabnahme erkrankt. Niemals Koliken. Im August 1950 leichter Ikterus. Klinikaufnahme 5. Oktober 1950. Deutlicher Ikterus. Bilirubin 6,6 mg%, Takata 50 mg%, Thymol 12 E. Leber um 2 Querfinger vergrößert. Bei blinder Punktion Befund einer fortschreitenden chronischen Hepatitis mit Übergang in Cirrhose. Bei Probelaparotomie Steingallenblase mit etwa 100 Steinen, die entfernt wurde. Das eingelegte Drain wurde von der Patientin eigenmächtig entfernt. Mit einer erneuten Operation war sie nicht einverstanden. Im Lauf der nächsten Jahre bildete sich bei dauernd mit Schwankungen bestehenbleibendem Ikterus das Vollbild der biliären Cirrhose heraus. Im Mai 1951 wurden erstmals Xanthome im Gesicht und in den Lidern bemerkt. Cholesterinspiegel 510 mg%. 1952 parenchymatöse Magenblutung. Am 14. Februar 1953 Exitus. Bei der Sektion typischer Befund einer biliären Cirrhose.

Das klinische Bild kann vollständig mit dem einer *Laennec*schen Cirrhose übereinstimmen, jedoch findet sich eine Reihe von Abweichungen, die das Vorliegen einer biliären Cirrhose wahrscheinlich machen. Die Leber ist meist groß und kann eine glatte, nur feingranulierte Oberfläche, jedoch mit deutlicher Konsistenzvermehrung aufweisen. Oft finden sich aber auch größere tumorartige Vorwölbungen mit Einkerbungen des plumpen und harten Randes der Leber. Vielfach können diese Prominenzen so auffallend sein, daß sie den Verdacht auf ein Karzinom nahelegen. Da sich gelegentlich karzinomatöse Veränderungen mit Stauung oder Entzündungserscheinungen in den Gallenwegen kombinieren, kann es bei längerem Verlauf zu einer komplizierenden biliären Cirrhose kommen und die Diagnose auf Grund der Form- und Konsistenzveränderungen der Leber äußerst schwierig sein. Bei der reinen biliären Cirrhose kann es aber auch bei längerem Bestehen zur Schrumpfung kommen und die Leber klein werden. Eine Vergrößerung der Milz fehlt so gut wie nie. Bei längerem Bestehen wird der derbe Milztumor besonders charakteristisch. In vielen Fällen bleiben Ascites und Anzeichen der Pfortaderstauung lange Zeit aus; sie können in diesem Stadium durchaus dem oben geschilderten Bild der *Hanot*schen Cirrhose mit großer Leber und Milz und chronischem Ikterus gleichen. Allerdings kann später auch hier Ascites und Pfortaderstauung wie bei der *Laennec*schen Cirrhose in Erscheinung treten, wenn der Prozeß genügend lange Zeit gedauert hat. Ikterus findet sich bei der biliären Cirrhose häufiger als bei der hämatogenen Cirrhose. Er kann oft mit Schwankungen einhergehen und schubweise auftreten, wenngleich es auch Formen gibt, die zum mindesten in den Frühstadien wie bei der cholangitischen Form ohne Ikterus einhergehen und erst später ikterisch werden. Dementsprechend wechselt auch die Farbe des Stuhles zwischen normaler Färbung und Tonfarbe, wie auch die des Urins je nach dem Gehalt an Bilirubin und Urobilinkörpern. Bei den rein cholostatischen Fällen ist verständlicherweise das Symptom des Gallenverschlusses eindeutiger.

Sind im Verein mit diesem klinischen Bild Erscheinungen von seiten der Gallenwege, wie zeitweise Gallenkoliken oder rezidivierende Schmerzzustände von seiten der Gallenblase, möglicherweise mit immer wieder auftretenden Fieberschüben oder auch dauernd subfebrilen Temperaturen vorhanden, so liegt die Annahme einer biliären Cirrhose durchaus nahe. Aber selbst wenn nichts Derartiges zur Zeit der Beobachtung nachweisbar ist, kann die Vorgeschichte mit vorausgegangenen Krankheitszuständen von seiten der Gallenwege eine biliäre Cirrhose wahrscheinlich ma-

einigen wenigen Fällen von Cholelithiasis mit Gallenstauung schon im Verlauf weniger Wochen laparoskopisch das Auftreten einer cholostatischen biliären Cirrhose beobachten, und auch französische Autoren (*Justin Besançon* u. Mitarb.) sahen bei Stauungszuständen frühzeitig eine biliäre Cirrhose auftreten. Wird das zur Gallenstauung führende Hindernis, allermeist der oder die Gallensteine, entfernt und eine ausreichende Drainage durchgeführt, so kann ein solcher cirrhotischer Zustand, wenn er noch nicht zu weit fortgeschritten ist, wieder einigermaßen zur Rückbildung gebracht werden. Wesentlich ist allerdings, ob gleichzeitig ein begleitender cholangitischer Prozeß zur Abheilung gebracht werden konnte. Spielt schon die Cholangitis allein ätiologisch eine bedeutende Rolle für die Entstehung der biliären Cirrhose, so um so mehr die Kombination von Cholelithiasis und Cholangitis. Gerade die veralteten Fälle mit infizierten Gallenwegen und Steinleiden sind es, die in dieser Richtung besonders gefährdet sind. Auch wenn sie schließlich zur Operation gebracht werden und die Steine entfernt sind, bleibt noch der chronisch entzündliche Infekt der Gallenwege übrig, der zum Fortschreiten der cirrhotischen Veränderungen führt. Natürlich können auch andere Operationsfolgen, wie Narbenbildungen mit rezidivierenden oder partiell weiterbestehenden Stauungszuständen, schließlich zur Cirrhose führen.

Ein anderer Entstehungsmodus wird neuerdings von *Watson* u. Mitarb. im Sinne einer cholangitischen Entstehung für möglich gehalten, ausgehend von einer als funktionell bedingt angenommenen Störung der Cholangiolen im Verlauf einer akuten Hepatitis, der schon S. 83 erwähnten cholangiolitischen Form der Hepatitis. *Watson* u. Mitarb. glauben, daß aus dieser Form im weiteren Verlauf eine cholangiolitische biliäre Cirrhose entsteht, die nach ihrer Ansicht dem Begriff der *Hanot*schen Cirrhose entspricht.

*Dieser Begriff einer besonderen Cirrhoseform wurde 1876 von Hanot als eine* mit Hypertrophie der Leber und chronischem Ikterus ohne Ascites einhergehende Sonderform aufgestellt. Während die *Hanot*sche Cirrhose in Deutschland nicht als besondere Form anerkannt, sondern der hämatogenen Cirrhose zugeteilt wird, halten manche französische und italienische Autoren (*Albot, Domenici*) noch daran fest und sehen sie als eine eigene, wenn auch seltene Krankheitsform an. Sie soll charakterisiert sein durch das schon von *Hanot* geschilderte chronische Bild bei Fehlen von Erscheinungen seitens der Gallenwege und ohne die Symptome der echten *Laennec*schen Cirrhose. Neuerdings hat *Lauda* sich für die Anerkennung der *Hanot*schen Cirrhose eingesetzt.

Gelegentlich werden biliäre Cirrhosen beobachtet, die einen chronischen Verlauf nehmen, bei denen jedoch ein eigentlicher ätiologischer Ausgangspunkt von seiten der Gallenwege nicht nachweisbar ist. Es handelt sich um seltene Fälle, die als *primäre biliäre* Cirrhose bezeichnet werden. *Thannhauser* hat als erster darauf hingewiesen, daß diese Fälle zu Xanthombildung in der Haut führen und Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung der Gesamtfette, wie des Cholesterins im Blute aufweisen. Die Veränderungen in dieser Richtung werden im Abschnitt über die Speicherungskrankheiten besprochen. Aber auch bei biliären Cirrhosen, die einwandfrei mit Stauungs- und Entzündungserscheinungen an den Gallenwegen einhergehen, kann es zu einer solchen Xanthombildung kommen.

der biliären Cirrhose zu erreichen Nach ihnen soll normaler Ausfall der Labilitäts proben bei erhöhtem Bilirubingehalt erhöhter alkalischer Phosphatase und vermehrtem Cholesterin für die cholostatische Form charakteristisch sein während bei der cholangitischen Form eine Beeinträchtigung der Funktionsproben des Leber parenchyms in wechselndem Maße vorhanden ist Bei der cholangiolitischen Form sollen dagegen wieder mehr die charakteristischen Funktionsbilder des extrahepatischen Ikterus nachweisbar sein Man sieht schon aus dieser Zusammenstellung daß an Hand der Funktionsproben keine wesentliche Sicherheit zu erreichen ist und daß die bioptischen Methoden speziell bei direkter makroskopischer Betrachtung und gezielter Punktion weit bessere Resultate erzielen lassen

Ein eindrucksvolles Beispiel liefert folgender Fall

Z K ♂ 50 J Patient war erstmals im September 1948 in der Klinik aufgenommen mit dem typischen Bild einer Coli Cholangitis Behandlung mit Coli Vakzine Erscheinungen von seiten der Leber waren damals nicht vorhanden Es bestand schon damals Verdacht auf Cholelithiasis Gallenreflex negativ Nach Biliselektan keine Füllung der Gallenblase Vom Chirurgen wurde eine Indikation zur Operation abgelehnt Nach kurzer Zeit trat jedoch wieder ein Rezidiv der Cholangitis ein Es bestand Fieber und langdauernder Ikterus Der Patient begab sich in Behandlung eines Naturheilkundigen Erneute Klinikaufnahme am 17 Oktober 1950 da keine Besserung eingetreten war Befund Leber um 3 Querfinger vergrößert derb induriert mit höckriger Oberfläche Milz vergrößert Starker Ikterus Bilirubin 10 3 mg% Dauernd subfebrile Temperaturen Funktionsprüfung ergab Takata 50 mg% Weltmann 0 2‰ Gros 0 7 Thymol 8 E Kadmium + + Galaktose neg alkal Phosphatase 15 KAE In der Galle Coli und Enterokokken positiv Behandlung mit Streptomycin Bilamid und Prohepar

Bei der Laparoskopie findet sich eine grüne Leber mit starker Einziehung und grob granulierter Oberfläche beider Leberlappen In der Gallenblasengegend starke Adhäsionsbildung Mikroskopisch zeigt sich der typische Befund einer biliären Cirrhose mit entzündlichen Erscheinungen in den Glissonschen Dreiecken und deutlicher Abschnürung von Leberinseln Reichlich Gallenthromben

Da die konservative Therapie keinen genügenden Erfolg zeitigte wurde zur Operation geraten

Bei der Operation am 25 November 1950 ergab sich Gallenblase klein durch Verwachsungen verdeckt In der Gallenblase 5 mittelgroße Steine im Choledochus ein taubeneigroßer und 15—20 über erbsengroße Steine entfernt Typische Cirrhose

Zunächst erholte sich der Patient gut dann aber kam es nach 8 Tagen zu zunehmendem Coma und anschließend einer profusen Blutung aus dem Magendarmkanal auf cholämischer Grundlage der der Kranke erlag

Es handelt sich also hier um eine typische cholangitische biliäre Cirrhose auf dem Boden einer Gallensteinerkrankung bei der erstmals vor 2 Jahren eine Cholangitis damals noch ohne wesentliche Leberbeteiligung festgestellt wurde Im Laufe dieser 2 Jahre in denen zudem eine nicht ausreichende Behandlung erfolgte entwickelte sich die Cirrhose Daß die Operation keinen ausreichenden Erfolg mehr zeitigte ist die Folge des raschen Fortschreitens des Prozesses Trotz der operativen Maßnahmen kam es zu dem malignen Verlauf der Leberinsuffizienz mit cholämischem Verblutungstod

Auch dieser Fall zeigt wie wichtig es ist schon frühzeitig eine Sanierung der Gallenwege vornehmen zu lassen

chen. Schwierig wird es dagegen, wenn keine solchen Anhaltspunkte gegeben sind, da das klinische Bild durchaus mit dem einer hämatogenen Cirrhose übereinstimmt. Eine gleichzeitige Leukocytose oder eine abnorm beschleunigte Blutsenkung kann dann immer noch symptom- und beschwerdefreie cholangitische oder cholangiolitische Entzündungsprozesse annehmen lassen. Eine Duodenalsondierung kann mit Leukocytenvermehrung und Nachweis pathogener Keime weitgehend zur Klärung beitragen, wenngleich auch ein negativer Duodenalbefund nicht beweisend ist, da ja die entzündlichen Prozesse in den Gallenwegen schon abgeklungen sein können.

Der Ausfall der Funktionsprüfungen besagt zur Unterscheidung zwischen hämatogener und biliärer Cirrhose nichts. Die Funktionsprüfung fällt in gleicher Weise wechselnd aus wie bei dieser. Bedeutsam ist jedoch der Befund erhöhter Werte



Abb. 36. Biliäre Cirrhose. Die Leber ist geschrumpft, von grüner Farbe und deutlich granuliert.

der alkalischen Phosphatase bei gleichzeitig normalen oder nur wenig pathologischen Labilitätsproben, wie beim gewöhnlichen extrahepatischen Stauungsikterus. Eine einwandfreie Klärung läßt sich aber bei den allermeisten Fällen durch die laparoskopische Betrachtung erreichen. Es findet sich dann eine Farbänderung der Leberoberfläche ins Grünliche, wechselnd zwischen graugrünlichen Farbtönen bis zum ausgesprochenen Grün, entsprechend der Farbänderung bei Stauungszuständen von seiten der Gallenwege. Dabei zeigt sich die mehr oder weniger granulierte oder auch höckrige Oberfläche vielfach auch mit narbigen Einziehungen (s. Abb. 36). Die Gallenblase ist vielfach als Folge vorausgegangener pericholecystitischer Entzündungsprozesse geschrumpft oder in derbe Adhäsionsstränge eingebettet. In einigen Fällen von cholostatischer biliärer Cirrhose sah ich eine auffallende Marmorierung der Oberfläche mit rötlichblauen Farbflecken auf teils dunkel-, teils hellolivbraunem Untergrund. Dies entspricht aber nur dem Bild bei frischen Prozessen, während das oben geschilderte das typischere ist.

Von *Ricketts* u. Mitarb. wurde neuerdings versucht, mit Hilfe von bioptischen Methoden und Funktionstesten eine Unterteilung in die verschiedenen Formen

das makroskopische Bild bei der Laparoskopie gibt mit der dunkelbraunen oft schwärzlichen Tingierung der Oberfläche einer cirrhotischen Leber den Hinweis auf das Vorliegen einer latenten Hamochromatose Ein besonders wichtiger diagnostischer Hinweis ergibt sich durch die Eisenuntersuchung des Blutes Es zeigt sich nämlich daß im Gegensatz zu vielen anderen Lebererkrankungen bei der Hamochromatose in den allermeisten Fällen ein abnorm hoher Eisenspiegel vorliegt Nach oraler oder intravenöser Eisenbelastung tritt ein Abfall des Eisenspiegels als Zeichen einer Störung des Eisenstoffwechsels ein Es ist daher naheliegend daß man die Hamochromatose gar nicht als eine primäre Lebererkrankung anzusehen geneigt ist sondern als eigentliche Ursache eine primäre Störung des Eisenstoffwechsels ansieht *Eppinger* hat z B die Krankheit unter die Gruppe der Speicherkrankheiten in diesem Falle durch Eisenspeicherung eingereiht Auch unter den Bedingungen einer Fehlernährung kann es zu einer solchen Eisenspeicherung kommen *Gillman* und *Gillman* haben 1948 in Untersuchungen bei der Mangelernährung der südafrikanischen Urbevölkerung die zum Auftreten pellagroider Züge führt nachgewiesen daß es dabei in der Leber zum Ausfall einer großscholligen Eisenablagerung kommt Sie sprechen von einer Cytosiderose mit oder ohne Siderose wobei es aber bezeichnenderweise zum Auftreten einer Cirrhose kommt die sie als ein Entwicklungsstadium zum Übergang in die eigentliche Hamochromatose ansehen *Brugel* hat an einem relativ großen Material gezeigt daß sich bei Patienten die eine langdauernde erhebliche Unterernährung durchgemacht haben in der Leber vermehrt Eisen nachweisen läßt *Kalk* hat ebenfalls bei Rußlandheimkehrern unter den Bedingungen der durchgemachten Dystrophie also ausgesprochener Mangelernährung vermehrte Eisenablagerung in der Leber beobachten können Offenbar spielt aber auch eine Überladung des Eisenstoffwechsels für die Eisenablagerung in der Leber eine Rolle wie sie durch die Möglichkeiten der therapeutischen Zufuhr von intravenös injizierten Eisenverbindungen in höheren Dosen als früher gegeben sind Es wird daher geraten nicht länger als 3 Wochen solche erhöhte Eisengaben bei täglicher Injektion zu verabreichen Schließlich muß auch auf die Gefahr gehäufter Bluttransfusionen deren Anwendung so modern ist aber oft übertrieben wird deshalb hingewiesen werden weil sich bei einer Reihe so aus anderen Indikationen behandelter Fälle nicht nur eine vermehrte Eisenablagerung sondern auch das Auftreten von Leberveränderungen beobachten ließen die als Hamochromatose gedeutet wurden was allerdings neuerdings bezweifelt wird (*Masshoff*)

Zu der unbedingten Voraussetzung für die Diagnose einer Hamochromatose gehört als obligates Symptom die Lebercirrhose (*Buchmann* und *Schen.*) Sie kann wie erwähnt durch die Eisenbestimmung im Blut oder die bioptische Untersuchung gesichert werden Der Praktiker kann aber auch durch den Verlauf der Krankheit auf die Diagnose geführt werden da sich bei weiterem Fortschreiten die Hautpigmentierung deutlicher erkennen läßt die dann oft schon durch den ersten Blick den Verdacht auf eine Hamochromatose lenkt endlich aber auch durch das Auftreten eines manifesten Diabetes wenngleich sich meist schon vorher durch eine *Staub Traugott*sche Traubenzuckerbelastung die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nachweisen läßt

### 3. Die Pigmentcirrhosen, Hämochromatose (Bronzediabetes)

Unter dem Begriff der „*Pigmentcirrhose*“ versteht der pathologische Anatom Cirrhosen, die durch Ablagerung eines Pigments gekennzeichnet sind, das entweder eisenfrei (Hämofuscin) oder eisenhaltig (Hämosiderin) sein, aber auch beiderlei Pigmentformen enthalten kann. Auf die Theorie der Entstehung dieser Pigmente soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden, zumal hier vielfach widersprechende Theorien vorliegen. Klinisch unterscheidet sich dieses Krankheitsbild zunächst in keiner Weise von den üblichen Cirrhosen. Die Diagnose wird erst bei der Sektion als eine Abweichung von dem üblichen Bild gestellt, kann aber neuerdings auch schon in früheren Stadien beim Lebenden durch die bioptischen Methoden erhärtet werden. Für den Praktiker erscheint diese Unterscheidung wertlos, da seine diagnostischen wie therapeutischen Überlegungen dadurch in keiner Weise berührt werden.

Es gibt aber ein fortgeschrittenes Stadium, gewissermaßen ein Vollstadium der Erkrankung, die für ihn doch einer speziellen Beachtung wert ist, die *Hämochromatose*, auch *Bronzediabetes* genannt. Dieses Vollstadium ist gekennzeichnet durch eine Symptomentrias, die sich aus einer typischen Lebercirrhose, einem meist schwer beeinflußbaren Diabetes mellitus und einem auffälligen braungrauen bronzeartigen Hautkolorit zusammensetzt. Die Hautfarbe ist dadurch gekennzeichnet, daß das oben erwähnte, teils eisenfreie, teils eisenhaltige Pigment in der Haut abgelagert ist, aber auch in gleicher Weise in den Epithelien der drüsigen Organe, nicht nur der Leber, sondern auch im Pankreas, der Schilddrüse, den Speicheldrüsen usw., ebenso auch in den Endothelien der Blutgefäße, in der Milz, der Muskulatur und dem Herzen. Der Diabetes erfordert meist große Insulindosen zu seiner Beherrschung, erweist sich aber als inkonstant und mit wechselnder Toleranz. Er führt nicht selten zum plötzlichen Coma diabeticum, das schwer zu beherrschen ist und oft zum Tode führt. Die Lebercirrhose unterscheidet sich in ihren sonstigen klinischen Erscheinungen nicht von dem üblichen, oben gezeichneten Bild. Es kann zu denselben Spätersscheinungen mit Leberinsuffizienz oder plötzlichen Varizenblutungen kommen, die das Ende herbeiführen.

Dieses schon 1871 von *Troissier* beobachtete Krankheitsbild wurde von *Hanot* und *Chauffard* als Bronzediabetes beschrieben, während *v. Recklinghausen* ihm 1889 den Namen Hämochromatose gab. Diese oben genannte Symptomentrias des Vollstadiums kommt aber nur relativ selten zur Beobachtung. *Bork* gibt 1928 an, daß nur etwa die Hälfte aller Fälle dieses Vollstadium aufweisen, vielmehr immer nur einzelne Symptomengruppen vorhanden sein können, wie Hautpigmentierung und Cirrhose, Diabetes und Cirrhose usw. Nun darf aber nicht jede Cirrhose bei Diabetes als larvierte Hämochromatose bezeichnet werden, da wir viele Fälle eines solchen Zusammentreffens kennen, bei denen keineswegs eine Hämochromatose vorliegt. Auch hier übersehen wir die Verhältnisse neuerdings viel besser, seit wir die bioptischen Methoden anwenden. Dabei zeigt sich überraschend häufig das Vorkommen einer Pigmentcirrhose, wie es früher in diesem Umfang nicht bekannt war. Mit Hilfe des histologischen Bildes läßt sich einwandfrei die mehr oder weniger starke Hämosiderinablagerung in der Leber nachweisen. Aber auch schon

Nervensystem und einer Lebercirrhose pathognomonisch ist Die auch als *Westphal Strumpel*sche Pseudosklerose beschriebene Krankheit ist nach *Spielmeyer* mit der Wilsonschen Krankheit identisch Bei dieser Krankheit findet sich neben einer

kann es außerdem in verschiedener Art und Starke zu extrapyramidalen Hyper kinesien kommen Manchmal besteht ein betrachtlicher Tremor der den Rigor ubertreffen kann Auch vegetative Storungen mit diffusen Schmerzen und tro phische Storungen kommen vor Ebenso kann es zu epileptiformen Anfallen kom men Fruhzeitig treten psychische Storungen in Erscheinung die bis zur volligen Demenz fuhren konnen Ein diagnostisch wichtiges Zeichen ist der *Kayser Flei scher*sche Cornealring eine braunlichgelbe Pigmentierung in der Peripherie der Cornea Auch an der Haut konnen Pigmentierungen vorhanden sein und selbst die Kombination mit Hamochromatose wurde beobachtet Das Verhalten von Leber und Milz entspricht aber sonst vollig dem der ublichen hamatogenen Lebercirrhose in allen Symptomen

Wie schon erwahnt, handelt es sich um eine erbliche Erkrankung Dementspre chend wird haufig uber familiares Vorkommen berichtet Das Leiden kann auch schon in der Kindheit aber auch erst im hoheren Alter auftreten Die Dauer der Krankheit betragt kaum mehr als 10 Jahre (*Hiller*)

## E Der klinische Verlauf der Cirrhosen

Zweifellos gibt es Cirrhosen die schon Jahre vielleicht sogar Jahrzehnte be stehen ohne manifest zu werden oder zum mindesten Beschwerden zu machen Angaben uber den genauen oder auch nur mutmaßlichen Beginn der Erkrankung zu machen ist aus diesem Grunde in sehr vielen Fallen unmoglich weil eben keinerlei Erscheinungen aus fruheren Zeiten vorliegen Und doch kann man meist schon im Fruhstadium einer Cirrhose beim ersten Auftreten der Beschwerden an nehmen daß sicher schon geraume Zeit vergangen sein muß bis dieses Stadium der noch kompensierten Cirrhose erreicht war Auf der anderen Seite kennen wir aber auch wie schon oben erwahnt wurde jene Falle mit foudroyantem Verlauf bei denen sich aus einer akuten Hepatitis innerhalb weniger Jahre eine atrophische Cirrhose entwickelt hat und seit der Erweiterung unserer Kenntnisse an Hand der bioptischen Methoden ist es fur uns nichts Außergewohnliches bei einer protrahier ten subakuten Hepatitis wenige Monate nach Beginn des akuten Stadiums schon Zeichen eines Ubergangs in Cirrhose festzustellen Allerdings kann sich dann zei gen daß bei einem Teil solcher Falle unter geeigneter Lebensweise und entspre chenden therapeutischen Maßnahmen sich ein Stillstand oder sogar ein Zuruck gehen dieser Neigung zum Cirrhotisieren selbst im Lauf von Jahren bemerkbar macht bei anderen Fallen aber ohne daß die Ursachen eindeutig zu bestimmen sind ein auffallendes Fortschreiten eintritt und schließlich der Ubergang in die vollausgebildete Cirrhose manifest wird Treffen wir in der Anamnese einer solchen im Fruhstadium erstmals festgestellten Cirrhose auf eine in fruheren Jahren durch

Das Beispiel eines solchen Verlaufs gibt folgende Krankengeschichte

S., ♂, 35 J. Der Patient wird 1949 mit Druck im rechten Oberbauch in die Klinik eingeliefert. Keine Angaben über Ernährungsstörungen oder dergleichen. Es findet sich bei ihm eine derbe, höckrige Leber, die den Rippenbogen um 3 Querfinger überragt. Leberfunktionsprüfung: Takata 60 mg%, Gros 0,4 cm³, Weltmann 0,15‰, Thymol 12 E, Cadmium +. Bilirubin nicht erhöht, aber im Urin positive Aldehydprobe. Bei dem Patienten fällt jedoch eine schmutzige graubraune Hautverfärbung vor allem im Gesicht, an den Händen und am Oberkörper auf. Bei Exzision eines Hautstückchens ergibt sich ein eisenfreies Pigment, offenbar Hämofuscin. Der Eisenspiegel ist sehr erhöht und beträgt 500 γ%. Eine makroskopische Betrachtung der Leber im Laparoskop scheitert an der Tatsache, daß das Netz durch Adhäsionen in voller Ausdehnung über die Leber ausgebreitet ist. Es wird daher blind punktiert. Dabei ergibt sich der einwandfreie Befund einer Hämochromatose. Eine Traubenzuckerbelastung nach *Staub-Traugott* ergibt einen überhöhten zweiten Gipfel, also den Beweis einer Störung im Zuckerstoffwechsel. Dabei ist der Nüchternblutzucker stets normal, und auch im Urin findet sich keinerlei Zucker. Es besteht also zu diesem Zeitpunkt kein manifester Diabetes.

Der Kranke wird wieder im Mai 1951 aufgenommen. Er klagt seit 6 Wochen über starken Durst, und nun findet sich ein manifester Diabetes, der mit Insulin behandelt werden muß. Entlassen mit einer Toleranz von 200 gKH bei 24 E Insulin. Bei einer erneuten Kontrolle im Oktober 1952 zeigt sich eine erhebliche Verschlechterung des Diabetes. Der Insulinbedarf ist jetzt auf 60 E angestiegen, und es treten sehr starke Schwankungen im KH-Stoffwechsel auf. In allen diesen Jahren hat sich das Verhalten der Leber nicht wesentlich geändert, dagegen ist die Hautpigmentierung deutlich stärker geworden. Die dauernde Erhöhung des Eisenspiegels bleibt bestehen.

Infolge dieser oft rudimentär vorhandenen Symptome, die in der Praxis leicht übersehen werden, erscheint es wahrscheinlich, daß die Hämochromatose viel häufiger vorkommt, als es im allgemeinen beachtet wird. So darf es nicht wunder nehmen, wenn *Buchmann* und *Schenz* sogar fordern, daß jede hypertrophische Lebercirrhose als verdächtig auf eine Hämochromatose angesehen werden müsse, bevor man sich von dem Gegenteil überzeugt.

Die Hämochromatose ist vorwiegend eine Erkrankung des männlichen Geschlechts. *Mielke* konnte bis 1953 nur 28 Fälle bei Frauen aus der Literatur nachweisen. Auch ein familiäres Vorkommen wurde öfters beobachtet (*Lohr* und *Reinwein*).

### 4. Mit Erkrankungen des Nervensystems einhergehende Cirrhosen

Störungen von seiten des Nervensystems, Übererregbarkeitserscheinungen oder apathische Zustände, auch eine allgemeine psychische Labilität bis zu Halluzinationen und Verwirrungszuständen, sind im Verlauf von Lebererkrankungen der verschiedensten Art, speziell auch bei Cirrhosen, nichts Seltenes. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß gerade das psychische Verhalten oft diagnostisch besonders bedeutungsvoll für die Erkennung einer drohenden Verschlechterung von Leberkrankheiten sein kann. Auch bei den Cirrhosen kann eine als Komplikation hinzutretende akute oder subakute Leberatrophie sich in ihren ersten Anfängen als eine psychische Abwegigkeit aufs feinste dokumentieren. Ebenso kann es auch zum Auftreten von Neuritiden oder Polyneuritiden bei Cirrhosen, nicht immer nur auf einer gleichzeitigen alkoholischen Grundlage, kommen.

Es gibt aber nun auch eine seltene, erblich vorkommende Krankheit, die *Wilsonsche Krankheit*, für die das Zusammentreffen von organischen Veränderungen am

Nervensystem und einer Lebercirrhose pathognomonisch ist Die auch als *Westphal Strümpel*sche Pseudosklerose beschriebene Krankheit ist nach *Spielmeyer* mit der Wilsonschen Krankheit identisch Bei dieser Krankheit findet sich neben einer typischen Laennecschen Lebercirrhose der Befund eines Parkinsonismus Es besteht ein extrapyramidaler Rigor der den gesamten Körper einschließlich Zunge Schling und Sprechmuskulatur befallen kann Bei Fehlen von Pyramidenbahnsymptomen kann es außerdem in verschiedener Art und Stärke zu extrapyramidalen Hyperkinesen kommen Manchmal besteht ein beträchtlicher Tremor der den Rigor übertreffen kann Auch vegetative Störungen mit diffusen Schmerzen und trophische Störungen kommen vor Ebenso kann es zu epileptiformen Anfällen kommen Frühzeitig treten psychische Störungen in Erscheinung die bis zur völligen Demenz führen können Ein diagnostisch wichtiges Zeichen ist der *Kayser Fleischer*sche Cornealring eine bräunlichgelbe Pigmentierung in der Peripherie der Cornea Auch an der Haut können Pigmentierungen vorhanden sein und selbst die Kombination mit Hämochromatose wurde beobachtet Das Verhalten von Leber und Milz entspricht aber sonst völlig dem der üblichen hämatogenen Lebercirrhose in allen Symptomen

Wie schon erwähnt handelt es sich um eine erbliche Erkrankung Dementsprechend wird häufig über familiäres Vorkommen berichtet Das Leiden kann auch schon in der Kindheit aber auch erst im höheren Alter auftreten Die Dauer der Krankheit beträgt kaum mehr als 10 Jahre (*Hiller*)

## E Der klinische Verlauf der Cirrhosen

Zweifellos gibt es Cirrhosen die schon Jahre vielleicht sogar Jahrzehnte bestehen ohne manifest zu werden oder zum mindesten Beschwerden zu machen Angaben über den genauen oder auch nur mutmaßlichen Beginn der Erkrankung zu machen ist aus diesem Grunde in sehr vielen Fällen unmöglich weil eben keinerlei Erscheinungen aus früheren Zeiten vorliegen Und doch kann man meist schon im Frühstadium einer Cirrhose beim ersten Auftreten der Beschwerden annehmen daß sicher schon geraume Zeit vergangen sein muß bis dieses Stadium der noch kompensierten Cirrhose erreicht war Auf der anderen Seite kennen wir aber auch wie schon oben erwähnt wurde jene Fälle mit foudroyantem Verlauf bei denen sich aus einer akuten Hepatitis innerhalb weniger Jahre eine atrophische Cirrhose entwickelt hat und seit der Erweiterung unserer Kenntnisse an Hand der bioptischen Methoden ist es für uns nichts Außergewöhnliches bei einer protrahierten subakuten Hepatitis wenige Monate nach Beginn des akuten Stadiums schon Zeichen eines Übergangs in Cirrhose festzustellen Allerdings kann sich dann zeigen daß bei einem Teil solcher Fälle unter geeigneter Lebensweise und entsprechenden therapeutischen Maßnahmen sich ein Stillstand oder sogar ein Zurückgehen dieser Neigung zum Cirrhotisieren selbst im Lauf von Jahren bemerkbar macht bei anderen Fällen aber ohne daß die Ursachen eindeutig zu bestimmen sind ein auffallendes Fortschreiten eintritt und schließlich der Übergang in die vollausgebildete Cirrhose man fest wird Treffen wir in der Anamnese einer solchen im Frühstadium erstmals festgestellten Cirrhose auf eine in früheren Jahren durch

gemachte ikterische Hepatitis so wird ein Zusammenhang immerhin nahegelegt selbst wenn dies schon Jahrzehnte zurückliegt, ohne daß dies allerdings sicher beweisend ist Auch der Alkoholismus allein kann nicht entscheidend für die Beurteilung der Dauer der Erkrankung sein ganz abgesehen davon *daß nicht jeder* Alkoholiker eine Cirrhose bekommt Da so viele Möglichkeiten einer toxischen oder infektiösen Leberschädigung ohne manifestes ikterisches Stadium im Laufe des Lebens gegeben sind wird *man sich vielfach mit rein spekulativen Mutmaßungen* begnügen müssen Bei Stoffwechselstörungen wie Diabetes oder Fettsucht wird man wohl Ernährungsmomente heranziehen können aber selbst die Erfahrungen der *Hungerzeit in* der Nachkriegszeit in Deutschland geben uns keine bestimmten *Anhaltspunkte* an die Hand

Auch die *Verlaufsdauer* einer schon im Frühstadium festgestellten Cirrhose ist ganz wechselnd Ausschlaggebend wird sie von der Vernunft des Kranken speziell der Gewissenhaftigkeit in der Einhaltung der Lebensweise und der therapeutischen Maßnahmen bestimmt wenngleich gerade die rasch aus akuten Hepatitiden entstandenen Cirrhosen oft eine ungünstige Prognose haben Von amerikanischen Autoren (*Wade* u Mitarb ) wird angenommen daß der Zeitpunkt des Auftretens eines konstant vorhandenen *Ascites nur die Annahme eines maximal* 5 Jahre dauernden Verlaufs gestattet Mit den neueren therapeutischen Maßnahmen soll die Prognose verbessert sein Nach meinen Erfahrungen kann man keine so genau *gestellten Termine angeben zumal die Verlaufsdauer je nach dem Einzelfall ganz* verschieden ist Ich kenne einzelne Kranke die schon seit über einem Jahrzehnt ihre nachgewiesene Cirrhose haben und sich immer noch in einem kompensierten Zustand halten aber auch andere bei denen die Cirrhose innerhalb weniger Jahre manchmal sogar innerhalb Jahresfrist zum Exitus führte Darunter verstehe ich nicht nur Fälle die durch unvernünftige Lebensweise sich selbst ihr Grab schaufeln sondern auch andere die trotz sorgfältiger Innehaltung aller Anordnungen bei der genauen Kontrolle sowohl an Hand der Funktionsproben wie der bioptischen Untersuchung ein unaufhaltsames langsames oder schnelles Fortschreiten ihres cirrhotischen Prozesses erkennen lassen und bei denen dann ganz allmählich der Übergang in die Dekompensation und schließlich das unvermeidbare Ende droht

Als *Komplikation* spielt vor allem eine Rolle das Auftreten akut hepatitischer Zustände bis zu den Anzeichen der akuten oder subakuten Leberatrophie Für den Praktiker ist das kennzeichnende Symptom das Auftreten von *Ikterus* da der Ikterus kein Symptom *der unkomplizierten Cirrhose ist Ob diese frischen* entzündlichen Erscheinungen am Leberparenchym die Zeichen einer neu hinzukommenden Noxe sind oder ein *Wiederaufflammen der chronisch entzündlichen Prozesse* läßt sich klinisch nicht entscheiden *Tatsächlich findet der pathologische Anatom* nicht allzu selten selbst schwere dystrophische Prozesse bei Lebercirrhosen (*Böhmig Ferkel*) die sich am Krankenbett nicht eindeutig nachweisen ließen Es ist also jedes Auftreten eines Ikterus als besonders ernst zu betrachten auch wenn solche ikterischen Perioden nicht selten wieder zum Rückgang zu bringen sind Häufiger aber als man dies bisher annahm findet man bei der bioptischen Untersuchung auch bei nichtikterischen Cirrhosen mehr oder weniger starke frische oder zum mindesten subakute Entzündungserscheinungen die wahrscheinlich manche zeitweise vorhan

denen Erhohungen der Blutsenkung erklaren fur die sich sonst kein Grund findet Jeder solche frische entzundliche Schub auch wenn er nicht bis zum Stadium der Atrophie gefuhrt hat muß unweigerlich zu einer weiteren Verschlechterung des Gesamtverhaltens des Organs fuhren und fur das ubrigbleibende Gewebe wieder zu einem neuen Reiz der Cirrhotisierung Anlaß geben So sehen wir auch nicht selten daß nach Abklingen einer solchen Periode die Funktionsbreite des Organs geringer geworden ist

Die besondere Gefahr im Verlauf der Cirrhose ist die zunehmende Verschlechterung des Portalkreislaufs Wahrend die kompensierte Cirrhose nur angedeutet Anzeichen einer portalen Hypertension erkennen laßt nehmen diese von Mal zu Mal zu Dem bedrangenden Meteorismus folgt der Ascites Auch wenn dieser durch Punktionen oder entsprechende Maßnahmen verringert oder gar beseitigt wird kommt es doch zur Ausbildung des portalen Kollateralkreislaufs mit seinen schon oben geschilderten Folgen Als besonders gefahrlich muß das Auftreten von Ösophagusvarizen gedeutet werden Aber auch Blutungen aus Magen und Darm konnen so profus werden daß sie zur Verblutung fuhren Seltener kommt es zu Hamorrhoidalblutungen zum mindesten nehmen diese meist nicht so große Ausmaße an daß sie das Leben unmittelbar bedrohen Auch durch immer neu sich wiederholende kleine Blutungen aus der Magen und Darmschleimhaut konnen im Laufe der Zeit schwere Blutungsanamien resultieren Die Blutungen aus geplatzten Ösophagusvarizen sind dagegen viel plotzlicher und massiver, wahrend es sich bei den Schleimhautblutungen viel eher um parenchymatose Blutungen handelt

Bei solchen parenchymatosen Schleimhautblutungen kann es sich auch vielfach weniger um eine Auswirkung der Portalkreislaufstorung handeln als vielmehr um eine hamorrhagische Diathese Es kommt dabei auch zu Blutungen aus Zahnfleisch und Mundschleimhaut zu Nasenbluten und Blutungen aus verschiedenen Ausscheidungsorganen z B den Nieren aber auch auf dieser Grundlage aus dem Darmkanal Vielfach zeigt sich auch meist beginnend an den unteren Extremitaten eine kleinfleckige Purpura die allmahlich aus stecknadelgroßen flohstichartigen Blutungen konfluierend großere Hautbezirke umfassen kann Wenn auch eine solche hamorrhagische Diathese vornehmlich bei der splenomegalen Form vorkommt ist sie doch auch bei allen anderen Cirrhoseformen in den Endstadien etwas durchaus Gelaufiges

Ist eine Cirrhose schon in das Stadium der Dekompensation getreten so wird die Prognose fraglich Es kann gleichwohl sein daß ein frischer Entzundungsprozeß wieder durch eine strenge Therapie eingedammt oder zum Abklingen gebracht werden kann aber meist bleibt der Gesamtzustand der Leberleistung schon wieder um eine Stufe tiefer So sinkt die Funktion der Leber von Mal zu Mal tiefer ab Dies muß sich in dem Ausfall der Funktionsprufungen noch nicht einmal entscheidend nachweisen lassen Eher laßt es sich am Verhalten des Bluteiweißbildes kenntlich machen Fur den aufmerksamen Beobachter bleiben vielfach die unmerklichen Veranderungen des klinischen Gesamtbildes pathognomonisch die sich aus kleinen Zugen zusammenstellen Das Nachlassen des Appetits das Nachlassen der Diurese psychische Veranderungen im Verein mit einer zunehmenden Schlafstorung und die Reduktion des Korpergewichtes Nach und nach stellen sich die Zeichen

der fortschreitenden Lebervergiftung ein Der Kranke empfindet einen Widerwillen gegen jegliche Speisen, selbst die leckersten Gerichte konnen ihn nicht veranlassen, etwas zu sich zu nehmen Dabei wird der Durst immer unertraglicher. Der mit Ascites gefullte Leib wird großer, wahrend der ubrige Korper immer starker ab magert und schließlich nur noch aus Haut und Knochen zu *bestehen scheint Auch* Entlastung durch Ascitespunktion oder Diuresesteigerung durch Quecksilberdiuretica bringen nur vorubergehende Erleichterung Nach wenigen Tagen ist wieder derselbe Zustand erreicht Erregungszustande, die den Kranken nicht im Bett liegen *lassen, wechseln ab mit Zeiten zunehmender Dosigkeit Allmahlich* tritt ein hepatischer Foetor auf, die Zunge wird trocken und rissig, und manchmal, plotzlich uber Nacht, tritt als Zeichen des volligen Zusammenbruchs der Leberleistung das Coma hepaticum ein In anderen Fallen wieder bringt eine interkurrente Erkrankung, eine harmlos erscheinende Angina oder eine Pneumonie, in einigen wenigen Tagen den Ausbruch des gefurchteten Comas Damit ist das Schicksal des Kranken besiegelt, denn alle therapeutischen Maßnahmen, die beim Auftreten eines Pracomas oder schon voll ausgebildeten Comas bei akuten Lebererkrankungen noch einen Umschwung herbeifuhren konnen, bleiben bei den verschwindend kleinen Reserven einer uber Jahre hinweg abgelaufenen chronischen Erkrankung, wie der Lebercirrhose, genau so wenig erfolgversprechend wie bei dem damit vergleich*baren Endstadium der akuten Nephritis, der sekundaren Schrumpfniere*

Findet sich, wie es nicht selten der Fall ist, schon beim ersten Auftreten eine atrophische Lebercirrhose, wie es am sichersten laparoskopisch festgestellt wird, so ist trotz eines scheinbar gunstigen Allgemeinbefundes und eines nicht schwer ver anderten Ausfalls der *Funktionsproben meist die Prognose als absolut ungunstig* zu bezeichnen Innerhalb einiger Monate, sicher nicht langer als ein Jahr, wird ein ungunstiger Ausgang zu erwarten sein

Die beiden Arten des todlichen Ausgangs der Cirrhose, das Coma hepaticum und die Blutung aus Ösophagusvarizen oder dem Magendarmkanal, konnen bei allen Formen der Cirrhose eintreten, wenn auch bei den ... enen Cirrhosen vielleicht der Verblutungstod, bei den biliaren Cirrho ... berversagen vorherr schend ist Die angefuhrten Beispiele besagen jed ... Todesursa beiden Formen wechselnd sind Bei der Hamochr ... das Verhal Kohlenhydratstoffwechsels dazu noch eine e ... Bei der Beeinflußbarkeit des ... kommt es nicht sel ... Coma d *wobei die Leberleis* ... olche noch gut er ... Die Le der *Wilsonschen* Kr ... d als beschrankt ar ... ang det sich nicht von ... iecschen Cirrhose

Bei manchen Ci ... s im Verlauf der ... einer B *der Nieren* Meist si ... *nveranderunge* ... Natur entzundlich entstan ... ungen von vielmehr in nephro ... wie Öd oder weniger hoher ... Sedin und granulierten Zylind ... veranderungen keine F ... der Blutdruck bei Leberci

Hypertonie viel seltener als bei den gleichen Altersgruppen ohne Leberbeteiligung findet (*Spatt* und *Rosenblatt*) Diese Nierenveränderungen werden meist nicht als sekundäre Komplikationen der Cirrhose angesehen sondern mehr als gleichzeitige toxische Erscheinungen derselben Noxe an verschiedenen Organsystemen gedeutet Im Blutweißbild macht sich dabei der nephrotische Charakter der allgemeinen Stoffwechselstörung geltend und pfropft sich dem üblichen Bild der Cirrhose auf Im allgemeinen tragen diese Nierenveränderungen zwar zur Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bei aber sie führen zu keinem entscheidenden Einfluß auf den deletären Verlauf der Cirrhose Anders ist es wenn es im Verlauf der Cirrhose auch ohne vorausgehende Nierenerscheinungen zum *hepatorenalen Syndrom* mit dem Übergang ins Coma kommt das jederzeit mit oder ohne vorausgehende dystrophische Komplikationen über Nacht eintreten kann Ob dabei wie *Nonnenbruch* annimmt extrarenale Momente eine Rolle spielen oder wie neuerdings *Rissel* meint doch die Beteiligung der Nierenfunktion ausschlaggebend ist ist keineswegs klar Jedenfalls ist auch diese Verlaufsform der Cirrhose unter den Erscheinungen des hepatorenalen Syndroms nicht weniger gefährlich als das echte hepatische Coma

## F Die Therapie der Cirrhosen

Die therapeutische Beeinflußbarkeit einer Cirrhose muß um so aussichtsreicher sein je früher sie einsetzen kann um so ungünstiger je weiter fortgeschritten der Prozeß ist Wenn auch diese allgemeinen Gesichtspunkte bei jeder Krankheit zutreffen und sie fast als Gemeinplatz aufgefaßt werden könnten so trifft gerade bei einer so lange Jahre sich hinziehenden chronischen Krankheit wie der Lebercirrhose diese Feststellung in erhöhtem Maße zu Jeder Arzt und Kliniker kennt Fälle die im Frühstadium festgestellt über Jahrzehnte hin sich stationär verhielten und die an andersartigen Krankheiten starben ohne daß die Leber Anzeichen von Verschlimmerung ihrer Funktionsleistung gezeigt hatte Andererseits kennt jeder Fälle die aus scheinbar völliger Gesundheit heraus innerhalb weniger Wochen in einem foudroyanten Verlauf mit einem völligen Zusammenbruch der Leberleistung zum Exitus kamen Diese verschiedenen Verlaufsformen wurden ja im Vorhergehenden eingehend gewürdigt Bei dieser großen Variationsbreite der Verlaufsformen und der Stadien der Erkrankung bedarf es besonderer Vorsicht in der Beurteilung therapeutischer Behandlungsverfahren

Wenn wir uns vor Augen halten daß bei dem Stand der ärztlichen Erfahrungen und dem beschränkten therapeutischen Rüstzeug vor über 125 Jahren Beethoven seine Lebercirrhose über viele Jahre hin hatte und sich noch verhältnismäßig lange leistungsfähig hielt bis er nach mehreren Punktionen 1827 an seinem Leiden starb so müssen wir uns sehr überlegen ob wir manche modernen Behandlungsverfahren die noch auf eine verhältnismäßig kleine Beobachtungszeit zurückblicken so werten können wie sie von ihren Autoren gerühmt werden Im letzten Jahrzehnt sind verschiedene teils diätetische teils medikamentöse Behandlungsarten angegeben worden die manchmal völlig entgegengesetzt zu dem früher anerkannten Verfahren vorgingen Die hauptsächlich von amerikanischen Autoren anempfohlenen Therapieformen wurden in Reihenuntersuchungen in Vergleich gesetzt mit den

früher in Amerika üblichen Behandlungsweisen, nicht aber *immer mit der Kritik*, die bei solchen Untersuchungen vonnöten ist, um völlige Klarheit zu erzielen. Die verschiedenen Gesichtspunkte, über die im einzelnen noch zu sprechen sein wird, sind auch bei uns in Deutschland im Prinzip angewandt worden, seitdem nach der Währungsreform bei uns die Möglichkeit dazu bestand. Im Laufe der vergangenen 8 Jahre war es auch uns möglich, uns darüber *ein eigenes Urteil zu bilden*. Darauf soll noch zurückgekommen werden. Allerdings muß schon jetzt gesagt werden, daß 8 Jahre immer noch keine ausschlaggebende Zeitspanne darstellen, um die Beeinflussung der Verlaufsformen einer so langdauernden chronischen Krankheit endgültig zu erfassen, wenn sie auch eine allgemeine Überschlagsbeurteilung zulassen. Aber auch das amerikanische *Schrifttum kann mit Vergleichszahlen über Zeiträume* von 10 Jahren nur in sehr seltenen Fällen aufwarten, wie z. B. *Patek* und *Post*, andererseits ist es evident, daß das Cirrhosematerial in USA sich in manchen Punkten grundsätzlich von dem Verhalten in Europa und speziell in Deutschland unterscheidet, wobei sicher die allgemeine Ernährungsweise der Bevölkerung, der Konsum von Alkohol, besonders konzentrierter *Formen, und vielleicht auch andere* toxische Momente eine entscheidende Rolle spielen. Auch englische Autoren sind der Ansicht, daß die Formen der Cirrhose verschieden von denen in USA sind. In der Kriegs- und Nachkriegszeit während der schlechten Ernährungsverhältnisse sahen wir in Deutschland so gut wie keine Fettleber als Vorstadium einer Lebercirrhose, während in derselben Zeit nach dem Kriege in der Schweiz nach mündlicher Mitteilung von *Moeschlin* die Fettleber weit verbreitet war. Auch *Billet* und *Keil* berichten über eine Abnahme der Cirrhosehäufigkeit während des Krieges in der Schweiz und beziehen dies auf die dabei zunehmende Fettarmut der Kost. Dem entspricht auch die Beobachtung, die wir in Deutschland machen konnten, daß seit der Zunahme des Fettverbrauchs in der Allgemeinbevölkerung, also seit dem Jahre 1948 wieder eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit an Lebercirrhose festgestellt werden kann. Es soll damit nur dargetan werden, wie verschiedenartig die Bedingungen für eine spezielle Therapie der Lebercirrhose sind und wie vorsichtig wir in der Bewertung der prognostischen Erfolge oder Mißerfolge sein müssen.

## 1. Prophylaxe

Wenn wir *zunächst die Prophylaxe als die bei weitem* wirksamste Form der Therapie betrachten, so finden wir in der Verhütung des Auftretens einer Cirrhose ein weites *Feld. Diese fängt schon in der sachgemäßen Therapie der akuten Hepatitis* an. Wie früher schon ausgeführt wurde, hängt der Verlauf einer akuten Hepatitis in weitgehendem Maße von der Gründlichkeit der ersten Behandlung ab. Bekanntlich zeigen die ungenügend behandelten oder vernachlässigten Hepatitiden am ehesten Tendenz, in ein chronisches Stadium und daran anschließend in eine Cirrhose überzugehen. Ist schon ein chronisches Stadium eingetreten, so ist, wie im vorhergehenden Kapitel angeführt wurde, die Möglichkeit gegeben, durch intensive Behandlung in Dauerform den Prozeß zum Stillstand zu bringen. Die Behandlung einer solchen chronischen Hepatitis ist ja gleichzeitig die Prophylaxe der Cirrhose. Um so mißlicher ist es, daß so viele posthepatitische Cirrhosen infolge der

unerkannten Stadien der Latenz erst entdeckt werden wenn schon die Cirrhose eingetreten ist Naturlich muß zur Prophylaxe der Cirrhose auch d e Verhutung der hamatogenen Hepatitis und der vielfachen toxischen Noxen gerechnet werden die im weiteren Verlauf zur Cirrhose fuhren konnen Fur den Alkoholabusus ist ja bei aller Wahrscheinlichkeit seiner cirrhogenen Wirkung keine hundertprozentige Aussage zu machen da wie oben schon ausgefuhrt wurde selbst notorische Saufer n cht an einer Lebercirrhose zu erkranken brauchen Dagegen kann an dem Grund satz festgehalten werden daß eine schon geschadigte Leber bei Alkoholabusus sicherlich besonders gefahrdet ist Dabei ist nach den Erfahrungen aus Wein gegenden nicht der gelegentliche ubermaßige sondern der ubliche aber regel maßige Weingenuß ausschlaggebend auch wenn er nicht zu Trunkenheit fuhrt selbst wenn man s ch der schwankenden Beurteilung dieses Begriffes bewußt ist Bei den verschiedenen Arten von konzentriertem Alkohol scheint es offenbar auf den Reinheitsgrad anzukommen so behaupten englische Autoren daß schlechter Gin eher zur Cirrhose fuhre als reiner Whisky Insofern kann man auch zugeben daß Fusel gefahrlicher ist als reiner Schnaps oder Cognac wobei allerdings auch d e Mengen des Getrunkenen ausschlaggebend sein durften In Suddeutschland kommt auch dem Genuß von Apfelmost eine Bedeutung zu sobald er zum regel maßigen Morgengetrank wird Aber auch hier sieht man wie bei allen Alkohol sorten die unterschiedliche Anfalligkeit Mit dem Gespenst einer zu befurchtenden Cirrhose wird sich kein Alkoholiker seinem liebgewordenen Getrank abspenstig machen lassen

Bei der Prophylaxe der biliaren Cirrhose sind vielfach gunstigere Bedingungen als bei den ubrigen Formen der Cirrhose gegeben Da wir wissen daß das aus schlaggebende Moment fur die Entstehung einer biliaren Cirrhose Entzundungen der Gallenwege und mechanische Behinderung des Gallenflusses durch Steine oder sonstige Hindernisse sind ist es nur zu wichtig daß man solchen Veranderungen der Gallenwege zumal wenn sie chronisch sind und immer wieder rezidivierend auftreten die gebuhrende Beachtung zollt und beizeiten eine kausale Therapie treibt So sollte man sich stets uberlegen ob es sich lohnt bei Cholelithiasis eine konservative Therapie durchzufuhren statt operieren zu lassen wenn doch uber Jahre hinweg ein Übergang in Cirrhose droht und es dann meist zu einem chirurgi schen Eingriff zu spat ist Wenn ein einziger großer Cholesterinstein in der Gallen blase jahrelang ohne Beschwerden zu machen in Ruhe bleibt mag ein konser vatives Abwarten gerechtfertigt sein Wir kennen ja aus dem Sektionsgut viele solcher Falle wo ein Gallenstein zufallig gefunden wird der im Leben symptomlos bestand und auch keinerlei Beteiligung der Leber nach sich zog Wenn es sich aber um eine Steingallenblase mit mehreren Steinen oder sogar Hunderten von Bilirubinkalksteinen handelt die immer wieder in kurzeren Abstanden sich in Koliken ankundigen vielleicht unter einigen von d esen mit einem vorubergehenden Ikterus als Zeichen einer temporaren Steineinklemmung dazu noch das eine oder andere Mal mit kurzeren oder langeren Fieberstoßen so wird es hochste Zeit die Operation anzuraten denn d ese immer wiederholten wenn auch nur kleinen Stauungszustande mussen sich unweigerlich auf das Lebergewebe auswirken und durch ihren dauernden Druckreiz Veranlassung zur Entstehung einer biliaren Cir

rhose abgeben. Davon nicht ausgenommen sind die Fälle, in denen die Röntgenfüllung der Gallenblase mit *Biliselectan* oder *Biligrafin* negativ bleibt und deshalb Steine nicht nachgewiesen werden können. Nachdem der negative Befund nicht verwertbar ist, muß die klinische Beobachtung den Verdacht auf ein Gallensteinleiden klären. *Mindestens in der Hälfte solcher Fälle*, wenn nicht tatsächlich noch in mehr, bestätigt sich dies bei der Operation. Leider aber lassen sich manche Ärzte nicht überzeugen, daß auch ein negativer Röntgenbefund keinen Beweis für das Fehlen *von Steinen darstellt*, und so kommt es, daß wir immer wieder auf biliäre Cirrhosen stoßen, die schon jahrelang ihre unverkennbare Steinanamnese haben und nicht zum richtigen Zeitpunkt operiert worden sind.

*Eine weitere Möglichkeit zur Entstehung einer biliären Cirrhose liegt bekanntlich in einer chronischen Cholangitis*, und deshalb ist es wichtig, die Therapie einer Cholangitis möglichst intensiv zu betreiben und sich nicht damit zu begnügen, *wenn symptomfreie Intervalle vorliegen*. Hier kommt noch dazu, daß das Übergreifen entzündlicher Vorgänge auf das Leberparenchym, also im Sinne einer Cholangiohepatitis im Verein mit Mikrostauungszuständen, sich zu einer Cirrhose weiterbilden kann, *die sowohl posthepatitische wie biliäre Züge trägt*. Auch hier muß man sich überlegen, ob die konservative Therapie ausreicht und nicht besser ein operatives Vorgehen mit ausgiebiger Drainage der Gallenwege am Platze ist, *um so mehr, als bei einem chronischen Verlauf über Jahre hinweg der Steinbildung* Vorschub geleistet wird und sich nun verschiedene Vorgänge summieren können.

Was für die cholangitische Cirrhose in prophylaktischer Hinsicht zutrifft, gilt auch für die cholangiolitische Cirrhose im Sinne von *Watson*. Auch diese heilt vielfach erst aus oder kommt zum Stillstand, wenn durch Drainierung der Gallenwege die intrahepatische Gallenstauung über genügend lange Zeit hinweg beseitigt wird.

*Die splenomegalen Formen* der Cirrhose sind wahrscheinlich prophylaktisch gar nicht zu erfassen, da ihre spezielle Ätiologie noch keineswegs klar ist. Wir wissen nicht, ob sie auf derselben Grundlage entstehen, die für die übrigen Cirrhoseformen gültig sind. *Im übrigen ist bei ihnen schon die Cirrhose der Leber in vollem Gange*, wenn der Milztumor als vielfach *einziges Symptom* schon im Mittelpunkt der Diagnose steht. Dasselbe trifft für die Hämochromatose zu, von der noch nicht ausgesagt werden *kann, ob selbst ausgedehnte Befunde von universeller* Hämosiderose bei noch nicht cirrhotischen Leberprozessen den Schluß zulassen können, daß es sich um frühe Entwicklungsstadien einer Hämochromatose handelt. *Bei erblich vorkommenden Formen der Lebercirrhose*, wie z. B. bei einer *Wilson*schen Krankheit, muß uns vollends eine prophylaktische Maßnahme im Stich lassen.

### 2. *Die spezielle Therapie der Lebercirrhose*

Wenden wir uns nun den einzelnen Behandlungsformen der Cirrhose zu, so müssen wir auch auf Grund ihrer Erfolgsaussichten unterscheiden zwischen der Therapie des Frühstadiums, des Vollstadiums und der Endstadien. Je nachdem wird das Vorgehen prinzipiell ganz verschieden sein müssen. *Es* ist für den Praktiker entscheidend wichtig, sich über diese Prinzipien durchaus klar zu werden, denn es ist selbstverständlich, daß die Behandlungsform eines Frühstadiums bei den

Endstadien einer Cirrhose eine vergebliche Liebesmuhe sein muß und nur Verdruß bereitet ganz abgesehen von der Belastigung des Schwerkranken und keinerlei Aussicht auf Erfolg bietet Umgekehrt wird man einem Cirrhotiker im Fruhstadium keinen Liebesdienst erweisen wenn man ihn den Maßnahmen eines Falles im Endstadium aussetzt vor allem wo es darauf ankommt dem noch im Berufsleben stehenden Kranken die Wichtigkeit einer sich uber lange Jahre erstreckenden Be handlung so ins Bewußtsein zu bringen daß er sie ohne starkere Belastigung durch fuhren kann und nicht nach geraumer Zeit als Unmoglichkeit zur Seite legt und erlahmt Wir werden also die Therapie der einzelnen Stadien getrennt schildern und jeweils die diatetischen physikalischen medikamentosen und eventuell chirur gischen Maßnahmen anfuhren wobei naturlich Wiederholungen vermieden werden sollen und solche therapeutischen Dinge die fur alle Stadien gelten nur in dem einen Abschnitt ausfuhrlich behandelt werden wobei fur spatere Stadien nur ein Hinweis auf das fruher Gesagte gegeben wird

### a) Die Therapie des Fruhstadiums

1 Diat der Lebercirrhose Im Vordergrund jeder Therapie der Leber cirrhose steht die Diatetik Sie ist im Fruhstadium der Cirrhose bei einsichtigen Patienten verhaltnismaßig leicht durchzufuhren weil Appetitstorungen meist dabei noch keine große Rolle zu spielen pflegen Es ist im Gegenteil hervorzuheben daß in vielen Fallen auch denen der Alkoholiker die Nahrungsaufnahme noch un gestort ist Manche Kranke sind sogar trotz der schon manifesten Erscheinungen eigentliche Genießer und reichlichen ja sogar uberreichlichen Mahlzeiten manchmal mit *appetitanregenden Finessen wohl zugetan* Dabei mogen Sekretionsanomalien des Magens die schon im Fruhstadium vorliegen konnen eine Rolle spielen viel fach sind aber solche erst Erscheinungen die sich im weiteren Verlauf bemerkbar machen

Die fruheren Anschauungen uber die Diatetik der Cirrhose gipfelten sogar in einem Verbot solcher uberreichlichen Mahlzeiten ausgehend von der Theorie daß ein Übermaß vor allem von Fleisch oder Eiweiß toxische Wirkungen ausube oder vom Darm her toxische Stoffwechselendprodukte auf dem Pfortaderwege an die Leber heranfuhre die dann dem cirrhotischen Prozeß Vorschub leisteten Infolge dessen hat man in fruheren Jahren die Ernahrung des Cirrhotikers knapp gehalten oder hat ihn auf eine nur vegetabilische Kost gesetzt ja sogar mit Rohkost ernahrt Die Erfolge mit einer solchen blanden Schonungskost waren wie ich aus meiner langjahrigen klinischen Erfahrung mit dieser Diatetik sagen kann durchaus nicht immer schlecht vor allem wenn es sich um Fettleibige mit Cirrhose gehandelt hat Ich erinnere mich an Falle die auf mehrtagige Fastenkuren sogar wenn auch nur vorubergehend sehr gut angesprochen haben Wenn man sich der neuen Beob achtungen von *Zelman* uber die Entstehung von Fettcirrhosen bei uber langere Zeitraume bestehender Adipositas erinnert wird man sich den Forderungen von *Zelman* nach einer unterkalorischen Kost vor allem auch was das Nahrungsfett anbelangt nicht verschließen konnen Im ubrigen legten die fruher gultigen Vor schriften fur die Diat des Cirrhosekranken vor allem auf reichlichen Kohlenhydrat gehalt der Ernahrung Wert von der Anschauung ausgehend daß vor allem Kohlen

imstande ist den Kranken so lange am Leben zu erhalten bis sich die naturlichen Reparationsvorgange ausgebildet haben Sie halten es auch fur moglich daß das *Patek*regime ein spezifisches Agens enthalt das die Erholung der erkrankten Leber bewirkt wobei noch nicht zu ubersehen ist ob es auf seinem Gehalt an lipotropen Stoffen an Vitaminen oder sonst einem noch unbekannten Stoff beruht

Das *Patek*regime in seinem vom Autor angegebenen Mengenverhaltnis hat sich bei uns in Deutschland nicht durchsetzen konnen Es sind auch in anderen europaischen Landern Bedenken gegen die fur unsere Verhaltnisse erhebliche Überfutterung mit Kalorien und Mengen von Kohlenhydrat Eiweiß und Fett die selbst ein gesunder Mensch nicht bewaltigen kann laut geworden *Darmedy* u a haben in England darauf hingewiesen daß zum mindesten Schwerkranke diese Nahrungsmengen verweigern und selbst in USA waren viele Autoren (*Popper* und *Steigmann Rimmermann* u Mitarb u a) der Ansicht daß wohl eine Steigerung der fruher ublichen Eiweißzufuhr prinzipiell wichtig ist aber daß Mengen von 100 bis 140 g taglich ausreichend sein mußten Es muß zugegeben werden daß die fruhere Furcht vor den toxischen Eigenschaften des Eiweißes auf die Leber die in erster Linie auf die theoretischen Konzeptionen von *Eppinger* zuruckging der vor allem die enterale Intoxikation in den Vordergrund stellte nicht berechtigt war Es muß weiterhin zugegeben werden daß Mangelernahrung vor allem Eiweißmangel nach allem was wir aus Tierexperimenten aber auch nach klinischen Beobachtungen wissen sicher keine Besserung der Leberleistung durch Schonung bewirkt aber in sagen wir einmal vorsichtig manchen Fallen Schadigung der Leber nach sich zieht Daß fernerhin eine kraftige Ernahrung mit vollwertigen Nahrungsmitteln wie Eiweiß Kohlenhydraten Gemusen und Obst ohne Mastung sich auf den Allgemeinzustand die Stoffwechselleistung der Leber und damit auch auf die Reparationstendenz der Leber gunstig auswirken mag ist ein therapeutisches Gesetz das wir auch bei vielen anderen Krankheiten anerkennen zumal in diesem Fruhstadium der Cirrhose auch nichts dagegen spricht daß die Verarbeitung dieser einzelnen Nahrungsstoffe in der Leber wesentlich gelitten hat Wir wissen dies ja aus dem Ausfall der einzelnen speziellen Funktionsproben die dies erweisen Und nun das Fett? Es ist unverstandlich weshalb *Patek* bei der spateren Variation seines Regimes die tagliche Fettration von maximal 100 g Fett auf 175 g erhoht hat Auch dies ist eine Fettmenge die schon der Gesunde mit Muhe bewaltigt um so weniger der Cirrhotiker Es ist zweifellos ein Fortschritt daß auf Grund der Initiative *Pateks* die Furcht vor dem Fett in der Diat der Leberkranken im allgemeinen verschwunden ist Auch hier war fruher der Gedanke vorherrschend daß ungenugend verbrannte Zwischenprodukte des Fettstoffwechsels insbesondere die Ketonkörper ihr Unwesen treiben konnten und eine Schadigung des noch funktionierenden Parenchyms herbeifuhrten Die neueren Erkenntnisse der physiologischen Chemie lassen es zweifelhaft erscheinen daß die Leber eine so zentrale Stellung beim Abbau der Fettsauren innehat haben aber andererseits auch erwiesen daß ihr eine sehr große Rolle in der Biosynthese der Fette zukommt (*Lang*) Sicher ist die Bedeutung der essentiellen Fettsauren und des Fettes als Trager der fettloslichen Vitamine unverkennbar aber dies ist nicht an so hohe Quantitaten gebunden wie es *Patek* vorschreibt Auch rein klinisch konnen wir

hydrate für den Bestand des Leberglykogens ausschlaggebend seien. Es waren also die Kohlenhydrate und die Vegetabilien das Grundgerüst, während Eiweiß und Fett als weitgehend schädlich galten.

Diesen früheren Anschauungen der Kostzusammensetzung stehen nun die neueren Anschauungen direkt entgegengesetzt gegenüber. Sie basieren vor allem auf den Theorien amerikanischer Autoren, die zwar auch noch an der Notwendigkeit reichlicher, ja überreichlicher Kohlenhydratmengen in der Ernährung festhalten, aber dazu noch einen reichlichen Gehalt an Eiweiß in jeder Form für richtig erachten. Sie gehen dabei von der Beobachtung aus, daß Eiweißmangel in der Leber trophopathische Schädigungen verursacht, die sowohl die Entstehung einer Cirrhose wie auch deren Fortschreiten begünstigen. Fett wird der Kost beigegeben, um den Geschmack der Kost und damit die Appetenz zu heben, wobei natürlich die feineren Fettsorten mit niederen Schmelzpunkten, wie Butter und Öle, bevorzugt werden. Den Ausgangspunkt der neuen Diätetik bildet das sogenannte *Patek*regime. Das von *Patek* und *Post* 1941 angegebene Regime enthielt ursprünglich bei 2500—4000 Calorien täglich 300—500 g Kohlenhydrate, 200—300 g Eiweiß und *50—100 g Fett. Nach mehreren Jahren wurde diese überreichliche Ernährung* wahrscheinlich weil sie von den meisten Patienten nicht bewältigt werden konnte herabgesetzt auf 365 g Kohlenhydrate, 140 g Eiweiß und die Fettration erhöht auf 175 g Fett. Die Basiskost besteht aus Fleisch, Milch, Eiern, Früchten, mehlhaltigen Speisen und grünen Gemüsen, während Zutaten nach freier Wahl zugelassen. Nur den Schwerkranken wird die Kost in flüssiger oder halbflüssiger Form zugeführt. *Patek* hat nun mit seinen Mitarbeitern die Resultate bei seinen in dieser Form behandelten Cirrhosefällen statistisch in einer 10jährigen Beobachtungszeit im Vergleich mit einer sich ebenfalls über 10 Jahre erstreckenden Statistik mit der in USA früher üblichen Behandlungsart der Lebercirrhosen vorgelegt. Danach waren nach 1 Jahr noch 65% der modern behandelten Fälle gegenüber 39% der nach *der früheren Therapieart Behandelten am Leben, nach 2 Jahren 50%* gegenüber 21% und nach 5 Jahren immer noch 30% gegenüber 7%. Es ist allerdings bei dieser Statistik nicht unterschieden zwischen den verschiedenen Formen und Stadien, die *doch in ihrem natürlichen schicksalsmäßigen Verlauf eine durchaus unterschiedliche* Lebensdauer aufweisen, und die Prinzipien einer vergleichenden Therapie kommen zu kurz. Immerhin hat sich das *Patek*regime in USA schon so sehr festgesetzt, daß es zur Basis jeder Behandlung der Lebercirrhose gehört, wenn auch in Amerika selbst Stimmen laut geworden sind, die Zweifel an der ausschlaggebenden Wirkung einer solchen Diät für die Lebercirrhose äußern (*Wade* u. Mitarb.). Autoren wie *Patek* selbst, aber auch *Ratnoff* sprechen der Diätbehandlung der Cirrhose die alleinige Bedeutung zu. Medikamentöse Behandlung erübrigt sich nach ihnen, sie geben höchstens noch Vitamine, sowohl die der B-Komplex-Gruppe wie in Hefe und Hefeextrakten, besser aber Polyvitaminpräparate, die Gemische aller bekannten Vitamine enthalten. Diese kommen vor allem bei Schwerkranken in Betracht, bei denen in flüssiger und breiiger Kost nicht genügend Vitamine enthalten sind und die mit gleichzeitigen Injektionen versorgt werden müssen. Es wird später noch auf diese Frage einzugehen sein. *Patek* u. Mitarb. halten es nach ihren Beobachtungen für möglich, daß dieses Kostregime im Frühstadium der Cirrhose angewandt,

von dieser Seite her ein Grund das Fett nicht im Übermaß zu steigern Ist trotz allem auch bei harmlosen Speisen eine Blähungsneigung noch zu beobachten so kommt medikamentöse Unterstützung in Betracht auf die später eingegangen wird Auch die Bekämpfung der Obstipation soweit sie nicht durch Obst und Kompott zulagen erreicht werden kann wird später erörtert werden

Wenden wir nun die modernen Erkenntnisse der Diätbehandlung der Lebercirrhose auf die Gestaltung der Kost an und halten uns vor allem an die Möglichkeiten die wir einem Cirrhotiker im Frühstadium seiner Erkrankung als Standardkost für lange Jahre zumuten können ohne dabei befürchten zu müssen daß sie nur auf dem Papier stehen ohne verzehrt zu werden so können wir überschlagsmäßig für die Tagesration rechnen 200—300 g Kohlenhydrate 100—120 g Eiweiß und 80—100 g Fett außer Gemüsen und Obst Natürlich sollen dies nur Durchschnittswerte darstellen Auch unter den Gesunden haben wir je nach dem Stoffwechseltyp große Esser und zurückhaltende Esser Auch bei einem Cirrhosekranken wird man bei der jahrelangen Dauer seiner Diätbehandlung einen gewissen Spielraum lassen müssen

Im einzelnen setzt sich die Diät aus folgenden *Kohlenhydraten* zusammen Alle mehlhaltigen Speisen wie Kartoffeln in jeder küchentechnischen Form auch gebratenen und gebackenen ja selbst als Pommes frites mit den oben genannten Einschränkungen Nudeln Makkaroni Spätzle Maultaschen Ravioli gesotten und gebraten vielleicht auch leicht mit Ei überbacken Ferner Grießspeisen Reis Tapioka Topinambur usw Da in Breiform meist nicht so beliebt besser als Süßspeisen in einer Form die der Kranke bevorzugt Zucker und Zuckerwaren Törtchen und Kuchen dem jeweiligen Geschmack angepaßt Am besten altgebackenes oder getoastetes Weißbrot Brötchen unter Vermeidung grober Brotsorten wenn Blähungsneigung besteht Als Frühstück Aufstrich von reichlich Butter Marmelade Gelee oder Honig Gegen Kakao und Schokolade und aus diesen hergestellten Süßwaren ist nichts einzuwenden wenn keine Neigung zu Obstipation besteht

An *eiweißhaltigen* Nahrungsmitteln kann gegeben werden Milch und alle Arten von Milchspeisen Sauermilch Yoghurt dann alle Käsesorten sowohl magere wie fette je nach Geschmack Vor allem sind Quark und Quarkspeisen empfehlenswert wenn sie auch von manchen Kranken in größeren Quantitäten abgelehnt werden Eier in jeglicher Form auch als Rührei und Spiegelei Harte Eier werden ihrer Schwerverdaulichkeit halber bei Magendarmempfindlichen besser vermieden Auch zum Kochen und in den Speisen verteilt sollen Eier reichlich Verwendung finden Von den Fleischsorten sind die fetten Fleischsorten wie Schwein und Hammel auch Gänse und Entenbraten auszuscheiden Die inneren Organe sind nicht verboten Auch bei Fischsorten sind nur die ausgesprochen fetthaltigen Fische wie Salm oder Aal und besonders Fischkonserven wie Ölsardinen und ähnliche zu vermeiden während z B Sardellen oder Anchovis als appetitanregend zugelassen sind *Bei den Wurstsorten empfehlt sich eine Auswahl nach dem Fettgehalt* zu treffen Fette Schweine und auch Kalbsleberwurst oder Würste mit groben Fettpartikeln wie Schwartenmagen weiße Preßwurst u dgl sind abzulehnen dagegen feine Würste wie Gelbwurst Lyoner Wurst gute Schinkenwurst oder Mettwurst jederzeit erlaubt auch gekochter Schinken ohne Fett sowie Lachsschinken ohne Fett,

sagen, daß aus den oben schon geschilderten Beobachtungen beim Übergang von der fettarmen Zeit bei uns in Deutschland zu der jetzigen fettreichen mit ihrer überraschenden Vermehrung der *Fettleber und der Fettcirrhose* hervorgeht, daß bei einer Cirrhose sicher ein Übermaß von Fett nicht am Platze ist, ganz abgesehen von den Fällen einer durch Fettsucht entstandenen Cirrhose. Wir werden also zweckmäßigerweise Fett nur in so mäßigen Mengen zuführen, als es zur Erreichung eines appetitanregenden Geschmacks nötig ist.

Es war schon oben davon die Rede, daß beim Frühstadium einer Cirrhose meist der Appetit noch nicht notleidet. Manchmal kann dies jedoch wechseln, und Zeiten von vorübergehender Appetitlosigkeit können von solchen ungestörten Appetits gefolgt sein. Zumal ist das der Fall, *wenn Alkoholikern mit einem Male der* Alkohol entzogen wird. Manche Autoren, wie z. B. *Ratnoff*, sind weitgehend tolerant und sind der Ansicht, daß mäßige Mengen von nicht konzentriertem Alkohol bei strenger Innehaltung des *Patekregimes* nicht schaden. Ganz abgesehen von dem Begriff „mäßig" bei einem langjährigen Alkoholiker und der Gefahr einer Übertreibung des Alkoholgenusses, die immer besteht, teile ich die Ansicht *Ratnoffs* nicht und verbiete meinen Cirrhotikern streng den Alkohol. In diesen Zeiten mangelnden Appetits ist es natürlich wichtig, alle Finessen der Kochkunst spielen zu lassen. Kochsalz kann *in dem Frühstadium, in dem kein Ascites und keine Ödem*neigung besteht, unbedenklich zum Schmackhaftmachen der Diät verwendet werden, allerdings nicht in einem Übermaß. Auch Gewürzkräuter aller Art, selbst Pfeffer, Paprika, Curry und ähnliche, können benutzt werden, wenn dadurch der Zweck der Appetitanregung erreicht wird. Natürlich können, und darin liegt der Zweck des Fettes, lecker gebratenes Fleisch, Fisch und Eierspeisen oder mehlhaltige Speisen, überbacken oder geröstet, in allen Schattierungen gereicht werden. Besonderer Wert ist auf tägliche Abwechslung zu legen sowie auf appetitanregende Garnierung und das Auge erfreuende Anordnung. Mit nichtalkoholischen Getränken sei man freigebig, gegen Kaffee oder Tee ist nichts einzuwenden. Nichts wäre falscher, als einen alkoholgewohnten Cirrhotiker an Kräutertees aller Art gewöhnen zu *wollen*. *Auch das Rauchen, wenn es mäßig betrieben wird, kann der Leber* nicht schaden und ist ein harmloser Ersatz für den Alkoholentzug.

Bestehen Aciditätsanomalien des Magensaftes oder gar gastritische oder gastroduodenitische Erscheinungen, so muß natürlich darauf mit der Auswahl der Speisen und der Anordnung häufiger kleiner Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten statt mit 3 Hauptmahlzeiten Rücksicht genommen werden. Dabei kann mit antaciden Mitteln, wie Gastrosil, Masigel, Ultin und ähnlichen, auch einer milden Atropinisierung, bei Anacidität oder Achylie mit Acidolpepsin, Enzynorm, und im *Bedarfsfall mit Pankreaspräparaten*, wie Combicym, Festal od. dgl., nachgeholfen werden. Besteht eine Blähungsneigung, die zu Meteorismus zu führen droht, ist es nötig, eine strenge Auswahl zu treffen und alle blähenden Speisen zu vermeiden. Vor allem empfiehlt sich *die cellulosereichen Gemüse, also alle Kohl- und Kraut*arten, Lauch, auch Gurkensalat, meist auch Kartoffelsalat, ganz zu streichen, kein frisch gebackenes Brot nehmen zu lassen und alle mit Hefe zubereiteten Mehlspeisen und Kuchen zu vermeiden. Manchmal ist auch ein *Übermaß von Fett*, vor allem in heißem Fett gebackene Speisen, Ursache übermäßiger Gasbildung, auch

von dieser Seite her ein Grund das Fett nicht im Übermaß zu steigern Ist trotz allem auch bei harmlosen Speisen eine Blähungsneigung noch zu beobachten so kommt medikamentose Unterstutzung in Betracht auf die spater eingegangen wird Auch die Bekampfung der Obstipation soweit sie nicht durch Obst und Kompott zulagen erreicht werden kann wird spater erortert werden

Wenden wir nun die modernen Erkenntnisse der Diatbehandlung der Leber cirrhose auf die Gestaltung der Kost an und halten uns vor allem an die Moglich keiten die wir einem Cirrhotiker im Fruhstadium seiner Erkrankung als Standard kost fur lange Jahre zumuten konnen ohne dabei befurchten zu mussen daß sie nur auf dem Papier stehen ohne verzehrt zu werden so konnen wir uberschlags maßig fur die Tagesration rechnen 200—300 g Kohlenhydrate 100—120 g Eiweiß und 80—100 g Fett außer Gemusen und Obst Naturlich sollen dies nur Durch schnittswerte darstellen Auch unter den Gesunden haben wir je nach dem Stoff wechseltyp große Esser und zuruckhaltende Esser Auch bei einem Cirrhosekranken wird man bei der jahrelangen Dauer seiner Diatbehandlung einen gewissen Spiel raum lassen mussen

Im einzelnen setzt sich die Diat aus folgenden *Kohlenhydraten* zusammen Alle mehlhaltigen Speisen wie Kartoffeln in jeder kuchentechnischen Form auch gebra tenen und gebackenen ja selbst als Pommes frites mit den oben genannten Ein schrankungen Nudeln Makkaroni Spatzle Maultaschen Ravioli gesotten und gebraten vielleicht auch leicht mit Ei uberbacken Ferner Grießspeisen Reis Ta pioka Topinambur usw Da in Breiform meist nicht so beliebt besser als Suß speisen in einer Form die der Kranke bevorzugt Zucker und Zuckerwaren Tort chen und Kuchen dem jeweiligen Geschmack angepaßt Am besten altgebackenes *oder getoastetes Weißbrot Brotchen unter Vermeidung grober Brotsorten wenn* Blahungsneigung besteht Als Fruhstuck Aufstrich von reichlich Butter Marmelade Gelee oder Honig Gegen Kakao und Schokolade und aus diesen hergestellten Suß waren ist nichts einzuwenden wenn keine Neigung zu Obstipation besteht

An *eiweißhaltigen* Nahrungsmitteln kann gegeben werden Milch und alle Arten von Milchspeisen Sauermilch Yoghurt dann alle Kasesorten sowohl magere wie fette je nach Geschmack Vor allem sind Quark und Quarkspeisen empfehlenswert wenn sie auch von manchen Kranken in großeren Quantitaten abgelehnt werden Eier in jeglicher Form auch als Ruhrei und Spiegelei Harte Eier werden ihrer Schwerverdaulichkeit halber bei Magendarmempfindlichen besser vermieden Auch zum Kochen und in den Speisen verteilt sollen Eier reichlich Verwendung finden Von den Fleischsorten sind die fetten Fleischsorten wie Schwein und Hammel auch Ganse und Entenbraten auszuscheiden Die inneren Organe sind nicht ver boten Auch bei Fischsorten sind nur die ausgesprochen fetthaltigen Fische wie Salm oder Aal und besonders Fischkonserven wie Ölsardinen und ahnliche zu vermeiden wahrend z B Sardellen oder Anchovis als appetitanregend zugelassen sind Bei den Wurstsorten empfiehlt sich eine Auswahl nach dem Fettgehalt zu treffen Fette Schweine und auch Kalbsleberwurst oder Wurste mit groben Fett partikeln wie Schwartenmagen weiße Preßwurst u dgl sind abzulehnen dagegen feine Wurste wie Gelbwurst Lyoner Wurst gute Schinkenwurst oder Mettwurst jederzeit erlaubt auch gekochter Schinken ohne Fett sowie Lachsschinken ohne Fett

während roher Schinken und Rauchfleisch *wegen der Fettdurchwachsung* wieder unzweckmäßig sind. Man wird allerdings mit dem Fettgehalt der Fleisch- und Wurstwaren weitgehend tolerant sein können, soweit dadurch die Gesamtfettmenge nicht über Gebühr vermehrt wird und die Magendarmverhältnisse des Kranken im Frühstadium der Cirrhose dies gestatten. Auch wird man die *Fleisch- und Fischsorten*, um sie genügend schmackhaft auf den Tisch zu bringen, gut braten, eventuell auch grillen, nur sollen die Tunken nicht übermäßig fett, das Fleisch vielmehr am besten im eigenen Saft, gereicht werden.

Was nun die *Fette* anbelangt, so wird zweckmäßigerweise alles mit Butter oder feinem Olivenöl gekocht. *Über den Fettgehalt des Fleisches und der Wurstsorten* wurde oben schon das Nötige erwähnt, doch sollen alle Fette mit höherem Schmelzpunkt, wie Rinderfett, Nierenfett, Schmalz und schmalzgebackene Speisen, auch Gänseschmalz, vermieden werden. Dies gilt auch vor allem für die Tunken. Pflanzenfette, wie Margarine, Palmin usw., unterscheiden sich bekanntlich bei gleichem Vitamingehalt in ihrem Nährwert nicht von anderen Nahrungsfetten, jedoch wird z. B. bei der Herstellung von Margarine, das Vitamin A bzw. seine Provitamine zerstört (*Lang*). Wird die Margarine durch Zusatz der zerstörten Vitamine wieder voll vitaminisiert, was bei Zugabe der nötigen fertigen Vitamine möglich ist, so ist gegen die Margarine nichts einzuwenden. Schlagsahne und Rahm sind erlaubt, soweit sie von Patienten erwünscht sind. Auch hier wird es wesentlich sein, weitgehend die Geschmacksrichtung des Kranken zu berücksichtigen, ihm in vielen Dingen Freiheit zu lassen und nicht engstirnig die Einhaltung der Quantitäten vorzuschreiben, die die Appetenz lähmen. Das Fett soll gewissermaßen nur das Corrigens sein, das die Lust zum Essen anregt, aber nicht zu einem auch nur angedeuteten Widerwillen führen. Wenn der Kranke aus seiner seitherigen Gewohnheit her weniger Fett als vorgeschrieben zu sich nimmt, so soll man ihn dabei belassen. Es wäre falsch, ihn zu einem Adipösen machen zu wollen.

In der Reihe der *Gemüse* kommen alle Sorten in Betracht, nur ist es auch hier wieder wichtig, sie in einer leckeren Form zu reichen. Weiter ist es auch zweckmäßig, *nicht nur gekochte Gemüse zu reichen, sondern auch Frischgemüse in Form* von Salaten, auch als Rohkostbeilagen. Eine gewisse Vorsicht ist, wie schon oben erwähnt wurde, mit der Auswahl der cellulosereichen Gemüsearten, wie Hülsenfrüchte, Kohl- und Krautsorten, am Platze, da doch latent bei jedem Cirrhotiker *auch schon im Frühstadium* eine erhöhte Empfindlichkeit der intestinalen Verdauung besteht.

*Obst* ist in Form von reifen Früchten, auch als Kompott, sehr erwünscht schon der Abwechslung wegen. Auch hier wird man mit den Beeren mit kleinen Kernen, wie Stachelbeeren, Johannisbeeren und Himbeeren, vorsichtig sein und empfehlen, wegen des Cellulosegehalts das übrige Obst zu schälen und das Kerngehäuse zu entfernen. Gerade wenn Obstipationsneigung besteht, ist auf Obstgenuß gesteigert Wert zu legen.

Die so gestaltete Diät verlangt natürlich Abänderungen, wenn es sich um eine in der Entstehung begriffene *biliäre Cirrhose* handelt. Daß dann, wenn Erscheinungen von seiten der Gallenwege vorliegen, das Fett erheblich eingeschränkt werden muß und schließlich nur Butter und feine Öle in Betracht kommen, ist

selbstverständlich. Damit ist auch gesagt, daß bei Fleischsorten und Wurstwaren eine wesentlich strengere Auswahl erforderlich wird und auch eine strengere Beachtung der cellulosehaltigen Gemüse- und Obstsorten nötig ist.

Bei einer beginnenden *Hämochromatose* ist umgekehrt wichtig, kein Übermaß von Kohlenhydraten, speziell von Zucker und Zuckerwaren eintreten zu lassen. Wenn schon diabetische Anzeichen bestehen, so ist die entsprechende Gleichgewichtslage im Kohlenhydrathaushalt doch nur mit Insulin zu erreichen. Es treten dann alle Prinzipien der Diabetesbehandlung in ihr Recht, wiewohl man dabei den Eiweißgehalt der Diät gehörig berücksichtigen wird.

Fragen wir nun, wie sich im Hinblick auf die amerikanischen Erfahrungen diese moderne Diätbehandlung der Leberkranken bei uns ausgewirkt hat, so sind wir abgesehen von der Kürze der Zeit, während der wir eine solche Diät verabreichen konnten, noch nicht in der Lage, ein endgültiges Urteil abzugeben. Das liegt insbesondere auch darin begründet, daß wir uns in Deutschland nicht entschließen können, uns monoman nur auf die Diät zu verlassen. Wir benutzen die Diät als Basis und setzen unsere Hoffnung auf weitere unterstützende oder spezifisch wirkend aufgefaßte therapeutische Verfahren. Was man aber unvoreingenommen sagen kann, ist dies: ein schädlicher Einfluß einer Erweiterung der früheren Kostvorschriften sowohl auf dem Eiweiß- wie auch auf dem Fettsektor ist in keiner Weise zu erkennen. In dieser Hinsicht waren die früheren Anschauungen falsch. Wenn es gelingt, den Cirrhosekranken im Frühstadium seiner Krankheit mit dieser Diät bei gutem Appetit zu halten und seinen Allgemeinzustand zu heben oder auch nur zu erhalten, so ist schon viel gewonnen und die Aussicht eröffnet, daß man auch mit weiteren Maßnahmen einen Stillstand der Krankheit erreichen kann.

2. *Die physikalische Therapie.* Bei der Symptomarmut des Frühstadiums einer Cirrhose und der Tatsache, daß die Entdeckung einer Leberveränderung manchmal nur einem Zufall verdankt wird, ist es unwahrscheinlich, daß sich ein solcher Kranker, der sich ja vielfach noch gar nicht krank vorkommt, zu weitgehenden Änderungen seiner Lebensweise bequemen wird. Es ist auch sicher nicht Aufgabe des Arztes, ihm eingehend das zu erwartende Schicksal einer über kurz oder lang drohenden „Schrumpfleber" vor Augen zu führen, aber doch wichtig, auf eine Regelung des Tageslaufs und der beruflichen Tätigkeit mit einem gelinden Druck hinzuweisen. Nicht jeder Kranke kann gleich einen entsprechenden Kurort aufsuchen und hier strenge Kur machen. Es ist auch viel wichtiger, kleine physikalische Hilfsmaßnahmen zu bieten, die der Kranke das ganze Jahr durchführen kann, statt sich auf eine 3—4wöchige Kur zu beschränken und die übrige Zeit nichts zu unternehmen.

Sehr wesentlich ist es, daß der Kranke, wenn irgend möglich, nach den Hauptmahlzeiten ruht und für 20—30 Minuten Wärme auf die Lebergegend auflegt. Das kann in Form von heißen Kompressen, elektrischem Heizkissen, Fango oder Moorpackung, auch Heublumenpackung, kurz in Form einer Packung, die genügend lange die Wärme hält, so heiß wie der Patient dies vertragen kann, der Fall sein. Wenn der Kranke schon längere Zeit mit Magendarmbeschwerden zu tun hatte, so wird er diese physikalische Behandlung wahrscheinlich willig durchführen, weil ihm die Wärme subjektiv schon gut tut. Anders steht es bei den völlig symptomlos

verlaufenden Fällen. Ein solcher Patient wird sich mitten in der Berufsarbeit nicht gern zu einer Liege- und Wärmepause verstehen. *Vielfach ist es auch effektiv nicht möglich*, wenn er auf Reisen ist und im Hotel essen muß oder bei den weiten Entfernungen der Großstadt zwischen der Arbeitsstätte und Wohnung keine Zeit zu einer ausgiebigen Mittagspause findet. In solchen Fällen muß darauf gedrungen werden, daß der Patient wenigstens einmal am Tage, am besten nach der Abendmahlzeit, *die vorgeschriebene Ruhepause* mit Wärmeauflage durchführt. Dies kommt natürlich sogar in erhöhtem Maße für die Fälle in Betracht, wo von seiten der Gallenwege Beschwerden bestehen und der Kranke sich trotz der schon beginnenden Cirrhose noch nicht zu einer Operation entschließen kann.

Eine mäßige körperliche Betätigung ist dem Patienten anzuraten, vielleicht ein halbstündiger Spaziergang oder leichte Gartenarbeit u. a. Nur ist vor Überanstrengungen zu warnen. Da jedoch eine genügende Durchblutung des Gesamtkörpers *sich auch auf die Durchblutung der Leber auswirkt*, ist eine nur sitzende Lebensweise im Büro oder im Auto sicher schon wegen der Obstipationsneigung nicht günstig. Gegen Bäder und Schwimmen, auch im Freien, ist nichts einzuwenden.

3. *Die medikamentöse Behandlung.* Die Behandlung mit *Leberextrakten* findet gerade für die Frühstadien der Cirrhose ein erhöhtes Interesse. Schon vor Jahren hatten *Gilbert* und *Carnot* sowie *v. Bergmann* auf die unterstützende Wirkung von Leberextraktinjektionen bei Lebererkrankungen hingewiesen, speziell auch bei den *mit anämischen und hämolytischen Zuständen einhergehenden Cirrhosen Besserungen* beobachtet. Aber diese früheren Leberpräparate waren wenig konzentriert und in technischem Hitzeverfahren gefertigt. *Labby* u. Mitarb. arbeiteten nun 1947 eine Methode aus, den Extrakt aus roher Leber in konzentrierter Form herzustellen geeignet für intravenöse Injektion. Mit solchen Leberextrakten, die zunächst täglich injiziert wurden, aber dann *für lange Zeit zweimal wöchentlich fortgesetzt werden* sollen, wurde von verschiedenen Autoren (*Labby* u. Mitarb., *Morrison, Del Greco* und *Montenero*) über gute Erfolge berichtet. *Ralli* u. Mitarb. berichteten an einem großen Material von Cirrhosekranken über Erfolge mit großen Dosen rohen konzentrierten Leberextraktes mit einer Behandlung, die sich über mehrere Jahre bis zu $3^1/_2$ Jahre erstreckte. Sie stellten fest, daß damit bessere Erfolge als mit dem Patekregime und Zugabe von reichlichen Vitaminen zu erreichen sind. Nach *5 Jahren waren noch 41% ihrer Kranken am Leben*, also mehr als der Statistik *Pateks* entsprach. Unterdessen hat sich auch bei uns in Deutschland die Leberextraktbehandlung durchgesetzt, und alle in dieser Richtung erschienenen Arbeiten (*Beckmann, Knedel, Kalk* und *Wildhirt, Baumann* und *Künkel, Müller-Hepburn, Noelle, Wasinski*) haben sich mehr oder weniger positiv zur Lebertherapie der Cirrhose geäußert. *Die Erfahrungen an meiner Klinik an einem ausgesucht kritisch* beobachteten Material hat *Noelle* in folgenden Punkten zusammengefaßt: 1. eine erstaunliche Besserung des Allgemeinzustandes mit Besserung der Leistungsfähigkeit, des Appetits und der Adynamie, besonders bei Alkoholikern, wodurch der Eindruck einer Entgiftungswirkung entsteht; 2. eine Rückbildung und in manchen Fällen sogar Beherrschung der Ascites- und *Ödembildung unter Steigerung der* Diurese; 3. eine Besserung des Bluteiweißbildes und eine Stimulierung der Albuminsynthese; 4. eine Beeinflussung des Ikterus und der Bilirubinämie; 5. eine teilweise

einflussung des entzundlichen Prozesses in der Leber und 6 eine teil tige Beeinflussung der Fettinfiltration in der Leber
trakte sind in Deutschland unter dem Namen Prohepar (Nordmark) in
iz unter dem Namen Ripason (Robapharm) im Handel *Schuetzer* hat
daß das Leberhydrolysat Prohepar in großem Umfange Purine ins

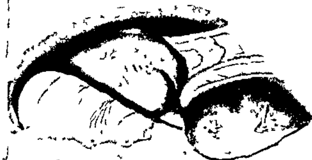


Abb 3



Abb 38

Abb 37 u 38 Deutliche Veranderungen an der Leberoberflache nach i v Injektion eines Leberextraktes (s Text)

besondere Adenin und Hypoxanthin enthalt und daß es durch adaptive Enzym bildung den Aufbau der purinsynthetisierenden Fermente fordert also gleichzeitig Baustoff Wirkstoff und Stimulans darstellt Amerikanische Autoren (*Dinton* und *Joy Neuman Grossman* und *Icy*) nehmen auf Grund von Tierversuchen an daß die Leberhydrolysate eine noch unbekannte spezifisch wirkende Substanz enthalten Daß Prohepar eine ausgesprochene Wirkung auf die Kapillardurchblutung ausubt geht aus unseren laparoskopischen Beobachtungen bei vielen Cirrhosen hervor in denen wir die Leberveranderungen im Anschluß an eine Prohepar-injektion unter unseren Augen vor sich gehen sehen So zeigt sich z B in der Abb 37 und 38 unter

Probeparwirkung eine Verstärkung der Höckerung, gleichzeitig eine deutliche Rötung der Höckerbildung durch Erweiterung der oberflächlichen Kapillaren und eine Verkleinerung beider Leberlappen, also offenbar durch vorübergehende Drosselung der Gesamtdurchblutung. Es kann verständlich erscheinen, daß durch die Anregung der Leberdurchblutung weitreichende Wirkungen auf den eigentlichen Entzündungsprozeß ausgeübt werden.

Wir geben die Leberhydrolysate in einschleichender Dosierung mit kleinen Mengen und rascher Steigerung in täglichen intravenösen *Injektionen bis zur Volldosis* von 10 ccm, verdünnt mit Kochsalzlösung, Traubenzucker oder Lävulose, im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 3. Wir geben also am ersten Tag 1 ccm zur Probe auf Verträglichkeit, steigern dann am nächsten Tag auf 2 ccm und dann täglich auf 4, 6, 8 ccm bis zur Volldosis von 10 ccm. Diese Volldosis wird mindestens 4 Wochen, gelegentlich auch 6 Wochen, lang täglich injiziert. Dann wird die nächsten 3—4 Wochen lang nur zweitägig gespritzt, von da ab monatelang 2mal wöchentlich 10 ccm i. v., erst nach Ablauf eines Jahres nur noch 1mal wöchentlich, wenn irgend möglich auf diese Weise mehrere Jahre lang. Wir haben ebenso wie die amerikanischen Autoren nur einen vollen Erfolg gesehen, wenn die Behandlung mit Leberhydrolysaten auch in der beschriebenen Dosierung so lange Zeit intensiv fortgesetzt wurde. *Kalk* und *Wildhirt* halten eine Beschränkung der Dosierung auf 5 ccm Leberhydrolysat täglich für richtig und warnen vor einer höheren Dosierung, da sie dabei Verfettungen sehen. Unsere ausgedehnten Erfahrungen haben dafür keinen Anhalt gegeben. Wir sahen im Gegenteil eben bei den höheren Dosierungen einen Rückgang der Fettinfiltration bei den Fällen, die vorher schon eine solche aufwiesen, wenn auch das Fett auf Leberbehandlung nicht ganz zum Verschwinden gebracht wurde, aber *keinen Fall, bei dem im Lauf der Behandlung eine Fett*infiltration neu hinzugekommen wäre. Wir sind im Gegensatz zu *Kalk* und *Wildhirt* der Ansicht, daß gerade die strikte Durchführung mit den Dosen in einer Größenordnung von 10 ccm täglich und in entsprechend langen Zeiträumen ausschlaggebend für den Erfolg ist. Allerdings ist auch nicht notwendig, die tägliche Dosis über 10 ccm hinaus zu steigern, wie anfänglich empfohlen wurde, schon mit Rücksicht auf die dabei erforderliche Injektionstechnik, da solche Injektionen sich nicht mehr mit einer 20-ccm Spritze bewältigen lassen, sondern dann schon intravenöse Infusionen erfordern. Bei der langen Dauer der Behandlung ist es ja wichtig, daß der behandelnde Hausarzt draußen die Möglichkeit besitzt, technisch die Injektion regelmäßig und pünktlich auszuführen. Wenn wir auch die Einleitung der Leberhydrolysatbehandlung am besten klinisch durchführen werden, ist es eine unbedingte Notwendigkeit, daß diese Behandlung genau so intensiv vom Hausarzt weitergeführt wird, ohne bei der Länge der Zeit zu erlahmen. Wenn dies nicht gewährleistet ist, hat die Behandlung nur für kurze Zeit keinen Sinn und läßt keine Besserung erwarten. Sollten bei der Länge der Zeit Schwierigkeiten bei der intravenösen Applikation auftreten, so kann auch die unverdünnte Dosis von *10 ccm Leberhydrolysat intraglutaal gespritzt werden.* Aber da es sich um ungewöhnliche Mengen zur intramuskulären Injektion handelt, wird man dies nur gelegentlich anwenden können.

Eine Kontraindikation gegen die Anwendung von Leberhydrolysaten stellt das

Auftreten einer Allergie dar Bei einigen allerdings seltenen Fallen kommt es schon von vornherein zu allergischen Erscheinungen einerlei ob Prohepar oder Ripason zur Anwendung kommt Dies wird sich schon bei der ersten Injektion mit kleinen Dosen zeigen dann muß auf diese Art der Behandlung verzichtet werden Bei großeren Dosen kommen manchmal Unvertraglichkeitserscheinungen vor die sich in vasomotorischen Erscheinungen Auftreten von Warmegefuhl hauptsachlich am Kopf und zeitweise auch Schwindel außern Sie sind meist dadurch bedingt daß die Injektion zu rasch erfolgte Sie lassen sich vermeiden durch starkere Ver dunnung und ein moglichst langsames Injektionstempo In einigen Fallen sahen wir das Auftreten einer echten Allergie mit Urticaria Schuttelfrost und Erbrechen so daß die Medikation unterbrochen werden mußte Wie sich herausstellte war diese Allergie durch Verunreinigungen hervorgerufen die sich mit Wechsel auf eine andere Charge des Praparates nicht wiederholte Jedoch haben wir es auch erlebt daß solch eine allergische Reaktion erst Wochen nach Beginn der Behand lung auftrat und auch bei Umstellung auf ein anderes Praparat konstant blieb Auch mit Ripason kamen solche allergische Spaterscheinungen wie nach Prohepar vor In solchen Fallen ist ein Absetzen der Behandlung mit Leberhydrolysat un umganglich Dies waren jedoch nur seltene Vorkommnisse Im allgemeinen war die Vertraglichkeit dieser Praparate uber lange Zeit gut

Man kann nach unseren bisherigen Erfahrungen sagen daß die Behandlung mit Leberhydrolysaten im Verein mit der modernen Diatbehandlung unsere wirksamste Therapie fur die Fruhstadien der Cirrhose darstellt Wie schon im Abschnitt uber die chronische Hepatitis ausgefuhrt wurde sind die Leberhydrolysate gerade bei den Zustanden der chronischen Hepatitis mit Neigung zu Übergang in die Cirrhose unsere starkste Waffe Auch bei den Zustanden des Fruhstadiums einer Cirrhose konnen wir die Erwartung zum Ausdruck bringen daß es gelingen kann damit einen stationaren Zustand zu erreichen Wenigstens lassen die bioptischen Befunde die wir (*Noelle*) erheben konnten erkennen daß die entzundlichen Prozesse zum Ruckgang neigen

Die Tatsache daß sich bei der Anwendung von Leberextrakten bzw Hydroly saten das Auftreten von allergischen Erscheinungen nicht vollig vermeiden laßt im Verein mit der Beobachtung daß die Zusammensetzung derartiger Praparate uber langere Zeitraume hinweg nicht vollig konstant bleibt ließ den Wunsch verstand lich erscheinen *aus diesem Stoffgemisch den entscheidenden Faktor herauszuziehen* und moglichst in reiner Form zur Anwendung zu bringen Obwohl es eine offene Frage ist ob es den sog Leberparenchymfaktor uberhaupt gibt hat es nicht an Bemuhungen gefehlt einen derartigen Stoff zu finden ich glaube aber daß er bisher noch nicht gefunden ist

Wir haben an meiner Klinik (*Beckmann Brugel* und *Mertz*) in den letzten Jahren mit dem auf Anregung von *Schuster* entwickelten Praparat Purinor (Henning) das neben Adenin Xanthin und Hypoxanthin vor allem Orotsaure enthalt eine Reihe von derartigen Patienten behandelt und dabei annahernd dieselben Wirkun gen gesehen wie bei Anwendung der Gesamt Leberhydrolysate namlich Besserung des *Allgemeinzustandes* Steigerung der *Diurese* *Besserung des Bluteiweißbildes* und histologisch in einem Teil der Falle Ruckbildung der entzundlichen Prozesse

und der Fettinfiltration Wenn auch für eine abschließende Stellungnahme die Beobachtungszeit von 2 Jahren wohl noch zu kurz ist, so kann man in entsprechenden Fällen, z B wenn die Leberextrakte bzw -hydrolysate Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen, ohne weiteres zu diesem Präparat greifen

*Ich habe schon früher* die Gruppe der Stoffe, die unmittelbar auf die Leber einwirken, *hepatotrope* Stoffe genannt und kann nun diese Gruppe um die Stoffe der Leberhydrolysate erweitern *Als weitere wirksame Stoffe in der Behandlung* der Cirrhose kommen nun die sogenannten lipotropen Stoffe, insbesondere Methionin und Cholin, in Frage Beide Stoffe sind ja mit dem Beiwort lipotrop versehen also in ihrer ursprünglichen Aufgabe mit dem Fetttransport aus der Leber in Zusammenhang gebracht Da wir in vielen Frühstadien der Lebercirrhose eine pathologische *Fettinfiltration* sehen und ja die Fettleber von vielen Autoren als die zum Fortschreiten in die Cirrhose neigende ausgesprochene Frühform angesehen wird sind Methionin und Cholin *in ihrer eigentlichen lipotropen Eigenschaft besonders* angebracht Auch aus der amerikanischen Literatur (*Franklin* u Mitarb ) ist es bekannt, daß der Fettgehalt der Leber nach Methionin und Cholin, aber auch nach Cystin schon nach 14 Tagen abnimmt und in 4 Wochen schon erheblich herabgesetzt oder verschwunden sein kann Allerdings konnten nicht alle Autoren (*Kalk, Steigmann*) dies bestätigen *Steigmann* glaubt, die Unterschiede in der verschiedenen Ätiologie der Lebercirrhosen zu sehen Allerdings führt auch die Abnahme der Fettinfiltration keineswegs zu einem Aufhalten des cirrhotischen Prozesses, wie ja auch die früher erwähnte Beobachtung von *Albot, Hermann* und *Corteville* erweist

Aber auch abgesehen von dieser direkten lipotropen Wirkung von Methionin und Cholin ergibt die klinische Erfahrung, daß langdauernde Behandlung — und diese lange Dauer ist besonders beachtenswert — daneben noch eine sichere hepatotrope Wirkung ausübt, *die für den beabsichtigten Erfolg in der Gesamtwirkung wesentlich ist* *Steigmann* konnte dies in einer vergleichenden Statistik nachweisen 247 im Verlauf von 10 Jahren beobachtete Lebercirrhosen wurden in drei therapeutische Gruppen eingeteilt Die erste Gruppe von 81 Fällen war zwischen 1938 und 1940 in der früher üblichen Weise mit kohlenhydratreicher, aber eiweiß- und fettarmer Kost, gelegentlich zusätzlich mit Dextrose, intravenös behandelt worden Die zweite Gruppe von 119 Fällen wurde von 1941 ab auf kohlenhydratreiche (350—500 g), eiweißreiche (100—150 g) und fettarme (50—70 g) Diät gesetzt und erhielt als Zusatz reichliche Vitamindosen Bei einer dritten Gruppe von 47 Fällen wurden seit 1943 zu der Diät der zweiten Gruppe täglich lipotrope Substanzen zugegeben, teils Cystin und Cholin zusammen in Dosen von *3 g täglich teils allein täglich* 3 g Cholin, oder allein 3—5 g Methionin Es fanden sich nach dieser Statistik in *der ersten Gruppe* 61,7%, *in* der zweiten *Gruppe* 47% und in der dritten Gruppe nur 34% Todesfälle, also eine sichere Überlegenheit der Therapie mit lipotropen Substanzen Auch unter Berücksichtigung der Spontanremissionen und der irreversiblen Stadien der Krankheit war unter dem Einfluß des Zusatzes lipotroper Substanzen die Quote der Erholung und Besserung höher und eindrucksvoller als bei den übrigen Gruppen *In demselben Sinne äußern sich eine ganze* Reihe angelsächsischer und auch skandinavischer Autoren Auch unsere eigenen Erfahrungen gehen in dieselbe Richtung

ch lasse immer wieder periodenweise entweder kombiniert oder auch inter tierend allein Methionin und Cholin in Dosen von 2—3 g nehmen Man kann h die Tage an denen kein Leberhydrolysat injiziert wird mit der oralen Gabe i Methionin oder Cholin ausfullen Diese Substanzen zu injizieren ist in diesen onischen Stadien nicht notig Injektionen von Hepsan das Methionin und Cholin halt kommen nur dann in Betracht wenn ein neuer entzundlicher Schub droht ubrigen ist auch der Hepsansirup zur Abwechslung empfehlenswert den manche t enten lieber nehmen als Tabletten oder Kapseln zu schlucken Mit Cystin haben r keine genugende Erfahrung Es scheint im gleichen Sinne wie Methionin zu ken

Eine *Hormonbehandlung* kommt im Fruhstadium der Cirrhose nicht in Betracht dabei noch keine Ausfallserscheinungen bestehen Auch Cortison oder ACTH iben dabei keinen Sinn

D e *Vitaminbehandlung* dagegen spielt in der amerikanischen Literatur eine her rragende Rolle Es wird nicht nur Wert darauf gelegt daß die Vitamine der Gruppe vollstandig sei es in Injektionsform sei es in Tablettenform zugefuhrt erden sondern auch alle anderen Vitamine von dem Vitamin A bis zur Pantoensaure am besten sogar in großen Dosen in Form sog Polyvitamine Die in SA ubliche Ernahrungsweise bei der die meisten Nahrungsmittel fabrikmaßig Konserven oder einer sonstigen denaturierten Form geliefert werden mag es elleicht geboten erscheinen lassen solche Polyvitamine zuzugeben um Hypo taminosen zu vermeiden aber selbst in Amerika haben sich Stimmen erhoben ie diesen Vitaminrummel" fur uberflussig halten Bei der in Europa ublichen rnahrungsweise bei der doch zweifellos vorwiegend die naturlichen Lebensmittel utter frische Gemuse und Obst gereicht werden kann man damit rechnen daß ein Vitaminmangel besteht Auch bei der oben beschriebenen Diat des Cirrhose ranken ist bei ihrer Vielseitigkeit nicht damit zu rechnen daß ein nennenswertes Vitamindefizit in Frage kommt Immerhin wird man die Vitaminfrage im Auge ehalten und in solchen Fallen in denen sich z B polyneuritische oder anamische rscheinungen zeigen mit den Vitaminen der B Gruppe oder auch $B_1$, oder C nterstutzend vorgehen Bei den Fruhstadien der Cirrhose wird sich ein Mangel an Vitamin K noch nicht bemerkbar machen

*Antibiotica* sind vielfach zur Anwendung bei Lebercirrhosen empfohlen worden hauptsächlich wenn Fieberperioden bestehen die zum Teil enterotoxisch erklart wurden zum Teil aber auch auf *direkt entzundliche Erscheinungen des Leber* parenchyms bezogen werden konnen also rezidivierend hepatitisch auf dem Boden eines chronischen Virusinfektes entstanden Von franzosischen Autoren wird immer wieder von Penicillin (*Chabrol* und *Fallot*) aber auch von Streptomycin Gebrauch gemacht Bei posthepatitischen Cirrhosen wurde von amerikanischen Autoren (*Rum ball* u Mitarb) eine langdauernde Aureomycinbehandlung empfohlen Wir ver wenden Antibiotica wie auch Sulfonamide nur bei dringender Notwendigkeit wenn irgendwelche Sekundarinfektionen bestehen die eine weitere Schadigung des restierenden Leberparenchyms befurchten lassen Dies kommt insbesondere in Betracht bei einer bestehenden Lues in Form einer Penicillinkur oder bei entzundlichen Erkrankungen der großeren wie der kleinen Gallenwege die nicht bloß bei einer

schon zur biliaren Form neigenden Cirrhose, sondern auch bei anderen Cirrhoseformen sich als unliebsame Komplikation einstellen konnen Welche Sulfonamide und Antibiotica wir dabei wählen werden, kommt ganz auf die Art des betreffenden Erregers an Da es sich nur um eine kurzfristige Stoßbehandlung handeln kann, werden wir eine *Schadigung des Parenchyms durch Sulfonamide nicht zu befürchten* haben

## b) Die Therapie des Vollstadiums

1 *Diat* Wenn auch die Prinzipien der Diät der Cirrhose im Vollstadium dieselben *sind wie im Fruhstadium* der Cirrhose, so ist ihre Gestaltung doch im ganzen ungleich schwieriger Das liegt daran, daß meist der Appetit der Kranken schon mehr oder weniger darniederliegt und daß wir bei der nun erfolgten Störung des Portalkreislaufes mit der Bildung von Meteorismus und Ascites und der dadurch bedingten Storung des Magendarmtrakts vielfach auf Schwierigkeiten stoßen, denen wir im Fruhstadium noch nicht begegnen Dazu kommt die Storung des Wasserhaushalts, die Kochsalzarmut, ja Kochsalzfreiheit der Kost erheischt, was naturlich *die Appetitanregung erheblich erschwert. Es ist also notig, daß die Diat mit intensiver* kuchentechnischer Finesse zubereitet wird Dies ist aber bei der Diat der Cirrhosekranken leichter als bei manchen anderen Diaten, weil der Spielraum weit genug ist, um jeweils die nötige Abwechslung zu bieten Jedoch muß die Kost leichter verdaulich gehalten werden, auch passierte Speisen und Breie sollen bevorzugt werden, und vor allem muß man, um Überladungen zu vermeiden, auf mehrere kleinere Mahlzeiten, sogar, wenn notig, alle 2—3 Stunden ubergehen Natürlich *muß auf die Geschmackrichtung und die Eigenheiten des Kranken eingegangen* und in manchen Fallen zu einer Art von Wunschkost geschritten werden, ohne daß dabei jedoch die Grundlagen der Diat vernachlassigt werden Was bei der Diat des Frühstadiums nur gelegentlich beachtet werden mußte, hat jetzt Allgemeingeltung Das Vermeiden jeglicher zur Blahungsneigung fuhrender Speisen und daher auch eine strengere Auswahl des Fettes oder fetthaltiger Speisen und Wurstwaren, die man fruher noch hingehen lassen konnte

Über die Verhaltnisse des Wasserhaushalts, des Na Gehalts der Diat und die Zufuhr von Flussigkeit wird weiter unten zusammenhängend bei der Behandlung des Ascites gesprochen werden.

2 Die *physikalische* Therapie des Vollstadiums unterscheidet sich nicht von der des Fruhstadiums

3 *Die medikamentose Behandlung Auch beim Vollstadium der Lebercirrhose* kommt die Behandlung mit Leberhydrolysaten noch wesentlich in Betracht Obwohl die Aussichten, in diesem Stadium noch einen wirklichen Heilungserfolg zu erzielen, gering sind, ist doch die Wirkung auf den Allgemeinzustand mit Hebung des Appetits und Erzielung einer besseren Leistungsfahigkeit, auch in psychischer Beziehung, so evident, daß man sich diese *Teilerfolge nicht entgehen lassen sollte* Auf dem Umwege uber diese Symptombehandlung kann sich doch in manchen *Fallen noch eine mehr oder* weniger lang anhaltende Besserung erhoffen lassen Diese Wirkung laßt sich auch in vielen Fällen bei entsprechend langerer Dauer in einem Anstieg des Gesamtbluteiweißes und in einem Ansteigen der Albumine bei

Abfallen der Globuline als Zeichen der günstigen therapeutischen Einwirkung nachweisen. Ebenso wie *Wasinski* sehen wir im Gegensatz zu *Rausch* und *Lünenborg* eine deutliche Stimulierung der Albuminsynthese als Ausdruck der verbesserten Leberfunktion. Was aber den Leberhydrolysaten in ganz besonderem Maße zukommt, ist die anregende Wirkung auf die Diurese. Schon bei Fällen, die nur eine latente Wasserretention aufweisen, aber noch keinen manifesten Ascites haben, ist es auffällig, wie sich die Diurese in wenigen Tagen hebt und zu einer überschießen-

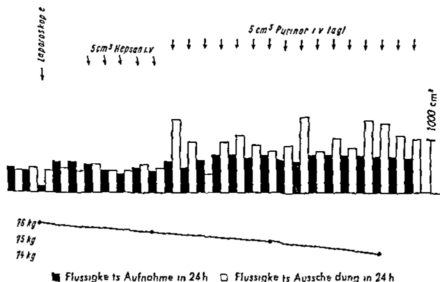



Abb. 39. Diuretische Wirkung von Purinor bei einem Fall von Lebercirrhose. Unter Hepsan Flüssigkeitsbilanz ausgeglichen, sofort nach Injektion von Purinor überschießende Flüssigkeitsausschwemmung. Die Gewichtsabnahme kommt weniger deutlich zur Darstellung, da sich gleichzeitig eine entscheidende Besserung des völlig darniederliegenden Appetits einstellte.

den Ausscheidung führt. Hier kann schon vorweggenommen werden, daß auch bei manifestem Ascites, wenn auch nicht mit Regelmäßigkeit, so doch relativ häufig das völlige Verschwinden eines Ascites zu erzielen ist. Ein Beispiel für die gute diuretische Wirkung dieser Substanzen zeigt Abb. 39.

Die Behandlung mit *Methionin* und *Cholin* oder auch nur einem von beiden Stoffen kann in derselben Form wie bei dem Frühstadium erfolgen. Sollten sich Schwierigkeiten mit der oralen Aufnahme ergeben, so können periodenweise intravenöse Injektionen vorgenommen werden. Man hat auch in diesem Stadium immer wieder den klinischen Eindruck, daß zum mindesten der Prozeß aufgehalten werden kann. Infusionen von Cholin kommen nur in Zeiten akuter Verschlimmerung in Betracht. Da diese unter Umständen mit den Erscheinungen der drohenden akuten

Dystrophie oder Atrophie der Leber einhergehen, kommt dann das ganze Rüstzeug der intensiven Lebertherapie in Betracht (s S 95)

*Viel mehr als im Frühstadium kommt im Vollstadium die symptomatische Therapie* des Magendarmkanals in Betracht Da vielfach eher Anacidität oder Achylie vorherrscht, ist die Verordnung *von Säure- und Fermentpräparaten* meist unerläßlich Acidolpepsin, Enzynorm und Pankreaspräparate wirken sich auf Verdauung Luizym, Combizym, auch Kohlepräparate, wie Eukarbon, das nicht obstipierend wirkt, gegen den Meteorismus aus Gelegentlich muß man durch ein hohes Darmrohr die Spannung der gasgefüllten Därme herabsetzen, obwohl dies nur vorübergehend wirkt Gegen die häufig bestehende Obstipation kann mit salinischen und pflanzlichen Abführmitteln vorgegangen werden, während sich Drastica nicht empfehlen. Ob man salinische *Abführwasser, wie Bitterwasser, Mergentheimer Wasser* oder Nürtinger Heinrichsquelle, anwenden kann, hängt von der Stärke der Wasserhaushaltsstörung ab Bei nennenswertem Ascites sind sie jedenfalls kontraindiziert. Da vielfach auch spastische Erscheinungen von allgemeinem Druckgefühl bis zu kolikartigen Schmerzen vorkommen, ist es zweckmäßig, solche Kranke auf kleinen Dosen von antispastischen Mitteln, am besten Atropin, zu halten

Eine Crux ist vielfach der *Schlaf* des Cirrhotikers im Vollstadium Von *Barbitursäurepräparaten aller Art, auch den leichtesten, ist abzuraten, wenn es sich* um eine Dauerbehandlung handelt Für eine Nacht kann man zur Not einmal ein kräftiges Barbiturat genehmigen, wenn es sich darum handelt, dem Kranken einen erquicken den Schlaf zu geben und dadurch das psychische Niveau zu heben Aber dies darf bei der toxischen Wirkung auf das erkrankte Lebergewebe und auch der erhöhten *Kumulationsgefahr gegenüber dem Verhalten einer gesunden Leber nicht wieder*holt werden Aber es liegen ja so viele barbitursäurefreie Präparate, wie z B Persedon, Valamin, Bromural, Noludar, Doroma usw , vor, daß die Auswahl nicht schwer ist. Vielfach kommt man auch mit harmlosen Sedativis, wie Brompräparaten oder Bellergal, zum Ziel

Auch die *Hormonbehandlung* der ausgebildeten Cirrhose stellt nur eine symptomatische Therapie dar, insofern der eigentliche cirrhotische Prozeß dabei nicht *beeinflußt wird Sie kommt nur in Betracht, wenn* deutliche Anzeichen von sexual inkretorischen Störungen infolge Ausfalls der Leberfunktion zur Inaktivierung der Sexualhormone aufgetreten sind, also Verlust der Körperbehaarung mit Umkehr der sekundären Geschlechtsmerkmale, Gynäkomastie, Hodenatrophie und Prostatahypertrophie *Rosenack* u Mitarb sahen allerdings mit 3mal wöchentlichen Injektionen von *25—100 mg Testosteronpropionat zwar wesentliche Besserung* des Allgemeinzustandes, aber keine Änderung der hormonalen Gesamtlage und des klinischen Bildes Auch Östroninjektionen wurden bei Gynäkomastie versucht und da durch ein Rückgang der Größe der Brust erreicht Im ganzen sind also die Erfolge der Hormonbehandlung so bescheiden, daß man sich nur in besonders gelagerten Fällen dafür entscheiden wird

Im Gegensatz zum Frühstadium kommt der Zufuhr von *Vitaminen* beim Vollstadium *ein* erhöhtes Interesse zu Wenn gar die Nahrungsaufnahme zu wünschen übrigläßt und nicht genügend frische Nahrungsmittel zugeführt werden können, kommt eine erhöhte zusätzliche Vitaminzufuhr, am besten in Injektionsform, in

Betracht vor allem Vitamin C und die B Gruppe am besten Gemische von allen B Vitaminen Von Lactoflavin allein habe ich wie bei den akuten Hepatitiden auch bei den Lebercirrhosen nichts Entscheidendes gesehen Ich glaube auch, daß man sich auf ein einzelnes Vitamin nicht verlassen sollte Vitamin $B_{12}$ wirkt sich gelegent l ch bei den anamischen Zustanden der Cirrhose gut aus Es ist in Leberextrakten aber nicht in Leberhydrolysaten enthalten Eine spezielle Bedeutung kommt dem Vitamin K zu da dieses bei den hamorrhagischen Zustanden der Cirrhose im Voll stadium eine Rolle spielt Nach *Kuley* soll sich durch eine 7—8tagige Stoßbehand lung mit Vitamin K Praparaten in Tagesdosen von 30 mg und jeweiligen Intervallen von 5—6 Tagen eine Verstarkung der Diurese und eine bessere Wirkung der Diuretica erreichen lassen also unabhangig von irgendwelchen Blutungserscheinun gen oder dem Auftreten einer Purpura

Die Frage inwieweit eine Behandlung mit *Cortison* oder *ACTH* beim Voll stadium einer Cirrhose angebracht ist wird noch verschieden beantwortet Es lie gen schon genugend Untersuchungen vor uber die gunstige Beeinflussung der Teil funktionen der Leber Es kommt zwar zu Verschiebungen des Mineralhaushalts zu einer Besserung der Bluteiweißwerte und zu den verschiedensten Stoffwechsel verschiebungen dagegen kommt es zu keiner Anderung des Verhaltens des Ascites und zu keiner wesentlichen Verbesserung der Leberfunktionen wenn auch sich zeitweise im histologischen Bild die Zeichen eines Ruckgangs der entzundlichen Erscheinungen nachweisen lassen (*Cachera* und *Darnis*) Was aber vielfach ver bluffend ist bleibt die Einwirkung auf den Allgemeinzustand Oft ist der Umschwung in dem psychischen Verhalten des Kranken uberraschend die Stim mung nimmt im ganzen zu der Appetit was wesentlich ist steigert sich und der Kranke sieht besser durchblutet aus kurz man meint oft einen anderen Patienten vor sich zu haben Dazu sind gar nicht so hohe Tagesdosen notig Wir haben solche Erfolge mit taglich 100 mg ja auch noch mit 50 mg gesel en Die Schwierig keit der Therapie fangt erst an wenn Cortison abgesetzt wird Es dauert meist nur wenige Tage dann ist der alte Zustand wieder da Es besteht weiterhin bei der Cortisonbehandlung eine Gefahr die nicht ubersehen werden kann da unter Cortison die Resistenz gegenuber Infektionen herabgesetzt ist und dadurch bei Komplikationen Katastrophen auftreten konnen Man wird sich also sehr uberlegen mussen ob man ein immerhin auch teures Heilmittel unter diesen Umstanden an wenden soll Jedenfalls ist Cortison oder ACTH das ja gleichsinnig wirkt nicht am Platze solange man nicht alle sonstigen therapeutischen Hilfsmittel erschopft hat Auf keinen Fall ist es indiziert bei einer unkomplizierten Cirrhose d e noch guten Appetit hat und sich in einem guten Ernahrungszustand befindet denn Cortison ist kein Heilmittel gegen die Cirrhose sondern hochstens ein Mittel zur symptomatischen Therapie zumal wenn man sich der Folgeerscheinungen bei einer Dauerbehandlung bewußt ist

Neuerdings steht nun auch *Prednison* zur Verfugung Hier sieht man ahnlich gute symptomatische Erfolge wie bei Cortison aber schon bei einer Tagesdosis von etwa 30 mg Man kann meist nach etwa 5—7 Tagen diese Dosierung uber 20 auf 5—10 mg reduzieren Wahrend man aber bei Cortison das Auftreten einer Wasser retention befurchten muß kommt es unter Prednison mindestens bei einzelnen

Fällen überraschend zu einer überschießenden Diurese mit Ausschwemmung von Ödemen, die auf einer Steigerung des Glomerulusfiltrats beruht, wie aus Beobachtungen an meiner Klinik hervorgeht (*Brugel* und *Mertz*)

Von dieser allgemeinen Therapie des Vollstadiums aller Arten der Cirrhose *unterscheiden sich einzelne Verfahren bei folgenden Unterformen*

Bei der *Hämochromatose*, bei der, wie erwähnt, die Störungen des Eisenstoffwechsels im Vordergrund stehen, wird mehr und mehr die Behandlung mit gehäuften Aderlassen empfohlen, um den Gesamteisengehalt des Körpers zu entlasten und speziell die Eisenüberladung der Leber zu verringern Nach den Angaben amerikanischer Autoren (*Davis* und *Arrowsmith* u a) wurden in solchen Fällen zunächst täglich, dann in Abständen von 4—8 Tagen, später ungefähr alle 3 Wochen, Aderlässe von 500 ccm gemacht und das Plasma nach Abtrennung der *Erythrocyten wieder reinfundiert*, so daß die Erythrocyten auf 3 bis 3,5 Millionen, das Hämoglobin auf 10—11 g% absanken Im Jahr wurden auf diese Weise 25 bis 45 Liter Blut durch Aderlässe abgelassen In 1—2jähriger Behandlung gelang es auf diese Weise, außer einer subjektiven Besserung Rückgang der Lebervergrößerung, Besserung der Leberfunktionen und des Kohlenhydrathaushalts zu erzielen und bei wiederholter bioptischer Kontrolle, die zum Teil auch mit Isotopenmethode kontrolliert wurde, eine erstaunliche Abnahme der Eisenkonzentration in der Leber zu erzielen Natürlich wurde die übrige Behandlung der Cirrhose mit Diät und *Vitaminen fortgesetzt*

Bei der *Wilsons*chen Krankheit, bei der sich eine Störung des Kupferhaushaltes findet, wurde eine intermittierende 6tägige Behandlung mit täglich 300 mg BAL empfohlen zur Mobilisierung der Kupferausscheidung (*Mandelbrote* u Mitarb., *Denny Brown* und *Porter*, *Hornbostel*) Danach wurde eine auffallende Besserung gesehen Wie sich die Behandlung auf längere Sicht auswirkt, und ob damit eine Verlängerung der Lebenszeit zu erzielen ist, ist noch nicht bekannt

Bei der ausgebildeten *biliären Cirrhose* ist es höchste Zeit, eine längerdauernde Stauung *oder chronische Entzündungsvorgänge*, zumal wenn sie mit Steinbildung verbunden sind, der operativen Therapie zuzuführen, da sonst die Gefahr eines unwiderruflichen Weiterschreitens besteht und der Zeitpunkt erreicht wird, an dem eine Operation sinnlos wird.

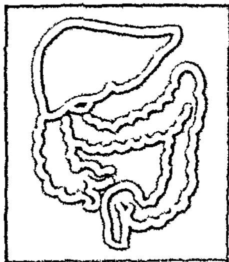
Eine gesonderte Besprechung verdienen die therapeutischen Maßnahmen, die auf die Beeinflussung der Störungen des Portalkreislaufs gerichtet sind, also der Ascitesbehandlung, und auch die chirurgischen Maßnahmen, um der Blutungsgefahr bei der portalen Hypertension zu begegnen

### c) Die Behandlung des Ascites

Es wurde schon im allgemeinen Teil ausgeführt, daß die Ascitesbildung einen komplexen Vorgang darstellt Er ist nicht allein durch die mechanischen Faktoren der Erhöhung des Portalkreislaufs bedingt, vielmehr spielen Hypalbuminämie, *mangelnde* Fähigkeit zur NaCl Ausscheidung, Einwirkung des antidiuretischen Hormons vermehrte Produktion der Lymphe und Änderungen des kolloidosmotischen Drucks als Faktoren starker Auswirkung in unterschiedlichen Variationen eine wech

# *International Forum*

# Prevention and Treatment of Hepatic Coma



**C. JIMENEZ DIAZ, M.D.**

Professor of Medicine
Director of
The Institute of Clinical
and Medical Investigation
Madrid, Spain

iven by gastric intubation Additional liquid
and caloric requirements can be met by slow
intravenous administration of 1 to 2 liters of
20 to 30 per cent dextrose solution a day As
indicated earlier, administration of amino
acids is contraindicated

The need for adequate nursing care in-
creases as coma deepens Particular attention
should be paid to the patient's physical
cleanliness, and the cleanliness of clothing
and bed linens In the precoma phase, reten-
tion of faeces (and accompanying toxins)
should be avoided by use of purgatives Sub-
sequently, enemas can be employed. Any
tendency to bladder retention should be
countered by permanent implacement of a
catheter

Respiration should be watched carefully
Bronchial secretions may impede ventilation,
necessitating aspiration Periods of apnea
may require administration of respiratory
stimulants Oxygen administration is some-
times very helpful Whenever possible deter
minations of oxygen and carbon dioxide
content of arterial blood should be made, and
when this is not practicable the alkaline
reserve should be measured Significant de-
creases of alkaline reserve, indicating metabolic
acidosis, may be countered by intermittent
administration of oxygen and infusion of
lactate Low serum bicarbonate, in absence
of anoxia, may be corrected by inhalations of
5 per cent carbon dioxide in oxygen, together
with parenteral administration of bicarbonate
or lactate solutions

Electrolyte imbalances should be corrected
by parenteral supplementation In hypona
tremia, saline, as well as dextrose, should be
given Low serum potassium should be cor
rected by oral or parenteral administration
of potassium. Hyperkalemia, on the other
hand, suggests the need to increase the supply
of glucose Thiamine should be given with
abundant parenteral administration of sugar

When coma is induced by haemorrhage anti
haemorrhagic therapy should be instituted
accompanied by careful observation of blood
pressure, haemoglobin, and haematocrit Slow
infusion of whole blood preferably fresh
may preclude the development of frank coma
When the systolic pressure falls below 120
mm. Hg, noradrenaline or a related agent
should be given In persistent haemorrhage
use of balloon tamponade and eventually
ligation of the varices, may be required Liga
...ly even portacaval anastomosis,

may be mandatory in patients with a tendency
to repeated haemorrhage Vitamin K should
be given when haemorrhage occurs, but little
can be expected from it in true hepatic
insufficiency

Nonabsorbable antibacterial agents, given
by mouth, inhibit the intestinal flora, thus
diminishing formation of ammonia and other
toxins The usefulness of nonabsorbable anti-
biotics has been firmly established by other
clinical investigators For several years, how
ever, we have used intravenous perfusion of
a broad spectrum antibiotic in these circum
stances Doubtless, this treatment is less effec
tive in controlling the intestinal flora but
systemic infection is also an important factor
in the production of coma For this reason,
and because respiratory infection is a common
complication in hepatic coma, broad spectrum
antibiotic therapy appears to meet several
needs simultaneously

Several other methods to diminish ammonia
formation have been proposed, including the
use of glutamate or of the amino acids orni
thine and arginine Except for possible tran
sitory effects, the usefulness of glutamate is
unconfirmed We have never been convinced
that reduction of ammonia was attributable
to amino acids, or to an arginine glutamate
combination, when we have employed these
modalities Use of amino-oxidase inhibitors
appears to worsen the situation, and use of
ACTH has shown no real success, and may
possibly aggravate the patient's condition

*Prognosis*

What can we expect from the application of
the measures reviewed here? The earlier treat
ment is begun, the better the result When
treatment is instituted at the inception of
precomatous signs and the nature of the
underlying disease is taken into account in
therapy, reversal of the process is frequently
achieved In established hepatic coma, treat
ment is unavailing in the majority of cases
The survival rate is about 20 per cent Afte
24 hours of coma in the cirrhotic patient, th
outcome is almost consistently fatal and treat
ment completely useless It is imperativ
therefore, that prophylaxis be institute
promptly when circumstances favour develo
ment of coma, with particular attention
common causative facto
haemorrhage, a

selnd wirksame Rolle (*Brugel*) Dabei darf nach den meisten Ergebnissen der Isotopenforschung nicht damit gerechnet werden daß die bei Ascites im Bauchraum vorhandene Flussigkeitsmenge außerhalb des allgemeinen Wasserwechsels steht und unabhangig von dem bleibt was im ubrigen Korper vor sich geht sondern man muß sich vorstellen daß ein unaufhorliches Hin und Her herrscht wobei sogar inner halb des Verlaufs einer Stunde betrachtliche Austauschvorgange stattfinden (*Havens* u Mitarb)

Wenn wir von diesem Gesichtspunkt aus unsere Maßnahmen zur Beseitigung oder auch nur zur Verkleinerung eines Ascites ansehen so kann meist von vorn herein nicht entschieden werden welche der komplexen Vorgange bei dem betref fenden Fall im Vordergrund stehen und welches Vorgehen das einzig richtige ist Wir konnen also kurz gesagt keine eigentliche gezielte Therapie beginnen sondern sind darauf angewiesen hintereinander die eine oder andere Maßnahme einzu setzen um uns praktisch klinisch von ihrem Wert bei dem gerade vorliegenden Fall zu uberzeugen

Eines steht fest Das fruher bevorzugte Vorgehen mit moglichst abundanten *Ascitespunktionen* kann nicht mehr das Verfahren der Wahl sein Wenn man be denkt daß man mit einer einzigen Ascitespunktion von 5 Litern uberschlagsmaßig etwa 50 g Albumin dem Korper entzieht was bei einer eiweißreichen Ascites flussigkeit nichts Außergewohnliches darstellt so steigen die Zahlen des Eiweiß verlustes bei gehauften Punktionen mit vielfach hoheren Quantitaten so hoch daß sie bei dem ohnehin schon herabgeminderten Eiweißbestand des Cirrhotikers mit Ascites sich nicht ohne Folgen bemerkbar machen werden auch wenn in der Kost noch annahernd genugende Eiweißmengen zugefuhrt werden Es kann nur gelegentlich eine solche Entlastung durch Punktion in Frage kommen wenn ganz bestimmte Indikationen vorliegen wenn z B durch den zunehmenden mechanischen Druck im Bauchraum die Atmung uber Gebuhr beengt wird der Kreislauf be lastet wird und der Appetit des Kranken durch die mechanische Beengung des Lumens Not leidet Wir mussen also darauf bedacht sein die Flussigkeitsausschei dung durch die Nieren zu steigern und den Wasserhaushalt dadurch auf seine naturlichen Ausscheidungswege zu beschranken

Wie bei allen mit Ergussen und Ödemen einhergehenden Krankheitszustanden spielt der Kochsalzgehalt der Diat die entscheidende Rolle wobei dem Gehalt an Natrium nicht an Chlor die ausschlaggebende Bedeutung zukommt Praktisch ist jedoch die Sachlage so daß die Herstellung einer natriumarmen Kost kochtechnisch gleichbedeutend ist mit einer kochsalzarmen Kost Ebenso wie es nicht gelingt eine absolut kochsalzfreie Kost herzustellen gelingt dies auch nicht mit einer absolut natriumfreien Kost Wir mussen uns also darauf beschranken den Natriumgehalt auf Werte unter 1 g pro Tag herunterzudrucken Der Gehalt an anderen Kationen als Natrium also z B Kalium oder Kalzium ist irrelevant kann sogar die Flussig keitsabscheidung anregen ebenso die der ubrigen Anionen Es ware muhevoll und mußig nun die ganzen Bestandteile der Diat daraufhin zu differenzieren denn in der Praxis und fur die Diatkuche kommt wie gesagt nur wie bisher der effektive Gehalt an Kochsalz zur Berechnung Erfahrungsgemaß wird aber die sogenannte kochsalzfreie Kost auch von Diatkochinnen in der Klinik oft noch zu ungenau ge-

nommen Wenn man einen Erfolg bei Ascites erzielen will, muß in dieser Richtung außerst sorgfaltig gekocht werden Es ist immer notwendig, von Zeit zu Zeit Stichproben zu entnehmen und die Kochsalzausscheidung im Urin zu prufen

Wenn man wirklich die Diat nach diesen Prinzipien streng natriumarm gestaltet, kann es auf diese Weise allein gelingen, die Diurese uberschießend zu gestalten und, wenn auch in langen Zeitraumen, den Ascites zu verringern oder gar vollstandig zum Verschwinden zu bringen (*Eisenmenger* u Mitarb u a) Die Erreichung dieses Zieles bringt aber mancherlei Schwierigkeiten mit sich Nicht zuletzt wird bekanntlich der Appetit auch bei durchaus willigen Patienten auf eine harte Probe gestellt Wenn man auch, bei wirklich streng natriumarmer Kost, dem Durstgefuhl der Patienten nachgeben kann und keine strenge Begrenzung auf Mengen von 1 Liter oder nur wenig daruber durchfuhren muß, so laßt naturlich die Lust zum Essen dieser kochsalzarm zubereiteten Speisen nach, auch wenn man sich bemuht, durch allerlei kochsalzfreie Gewurze oder Zutaten zur Geschmackverbesserung beizutragen Im Privathaushalt muß die Einhaltung einer solchen strengen Kost immer auf Schwierigkeiten stoßen, wenn nicht eine eigene Diatkochin dafur zur Verfugung steht oder eine intelligente Hausfrau selbst die Speisen zubereitet Es wird also die Innehaltung einer solchen Diat immer mehr oder weniger Aufgabe einer Klinik bleiben mussen Denn es ist verstandlich, daß auch kleinste Überschreitungen dieser auf Wochen durchzufuhrenden Diat unweigerlich zu Mißerfolgen fuhren mussen

In dieser Beziehung ist es ein nicht zu verkennender Vorteil, daß uns mit den neuen *Austauschpraparaten*, wie wir es in Deutschland im Natrantit, Natrantit L und Masoten zur Verfugung haben, Hilfsmittel an die Hand gegeben sind, welche gestatten, die Natriumausscheidung um ein Vielfaches zu erhohen Das Prinzip dieser Austauscher besteht bekanntlich darin daß durch Bindung von Natrium an das oral gegebene Praparat im Magendarmkanal nicht nur die Resorption des Natriums aus der Nahrung verhindert, sondern auch Natrium aus den Verdauungssekreten entzogen und mit dem Stuhl zur Ausscheidung gebracht wird (*Herken*) Wie *Wolf* feststellte, ist das Natrantit mit Kalium vorbeladen, so daß nicht zu befurchten ist, daß damit ein Kaliummangel erzeugt wird Immerhin ist es bei klinischer Einstellung empfehlenswert eingangs den Kaliumspiegel und die Alkalireserve des Blutes eine Zeitlang unter Kontrolle zu halten Man gibt anfanglich zu der natriumarmen Diat taglich 60 g Natrantit L auf die Mahlzeiten verteilt, am besten wegen des sandigen Geschmacks des Praparates in Oblaten eingehullt, spater kann man die Tagesration auf 40 oder 20 g vermindern Man kann dabei, was eine Wohltat fur den Patienten bedeutet, die Flussigkeitszufuhr ad libitum steigern Anfangs wurden Bedenken laut, die Austauscherbehandlung, die sich bei andern, zu Ödemen fuhrenden Krankheiten, z B kardialen Ödemen sehr bewahrt hatte, auch bei den Lebercirrhosen anzuwenden, weil vielfach die Ammoniakausscheidung gestort ist und gewisse Austauscher mit Ammoniak beladen waren Es hat sich aber gezeigt daß das fur manche amerikanischen Austauscher zutrifft, aber nicht bei dem deutschen Natrantit L Jedenfalls ist es aber notwendig, für regelmäßigen Stuhlgang zu sorgen und not[illegible]enfalls aus[illegible] [illegible]hrmittel zuzugeben, da ja die erforderliche Aussch[illegible] [illegible]rch d[illegible] folgt Die Austauschtherapie stellt nun

zweifellos eine Bereicherung unserer Behandlungsverfahren bei Ascites dar und hat sich uns wie anderen Autoren (*Wolf*, *Fiebig* u. a.) bei vielen Fällen schon in alleiniger Anwendung kombiniert mit der natriumarmen Kost bewährt. Es kommt schon nach einigen Tagen zu einer mehr oder weniger stark überschießenden Diurese, der Umfang des Leibes läßt nach und der Ascites kann dabei zum Verschwinden gebracht werden. Die Behandlung kann über Monate hinweg durchgeführt werden. Sie ist schon über 8 Monate ohne Schaden fortgesetzt worden. Sie kann auch zu Hause fortgesetzt werden, wenn die Anfangseinstellung klinisch erfolgte. Es empfiehlt sich dabei, das Serumkalium in regelmäßigen Abständen von 3—4 Wochen zu kontrollieren und zur Sicherheit an einem Tag der Woche mit dem Medikament zu pausieren und dafür ein kaliumreiches Präparat wie Diathen zu geben. Allerdings muß einschränkend hinzugefügt werden, daß nicht wenige Patienten das Präparat aus geschmacklichen Gründen verweigern oder wegen Übelkeitserscheinungen nach einiger Zeit auf Absetzen des Natrantits drängen. Man kann dann nach einer gewissen Pause wieder mit der Austauschertherapie einsetzen, zumal nach Absetzen sich bald wieder Retentionserscheinungen einzustellen pflegen.

Die Ausscheidung des retinierten Wassers kann sowohl bei der natriumarmen Kost allein als auch bei der Kationenaustauschertherapie verstärkt werden durch die Anwendung der *Quecksilberdiuretica*. Von allen bekannten Quecksilberdiureticis bewährt sich am besten das quecksilberarme und ohne irgendwelche Nachwirkungen anwendbare Redıralt in Dosen von 1—2 ccm möglichst intravenös und vielfach unterstützt nach vorheriger 3tägiger Ansäuerung mit Ammonchlorid. Man kann es im Bedarfsfall bis zweimal wöchentlich anwenden, meist ist aber auch eine weit sparsamere Anwendung etwa alle 2—3 Wochen ausreichend. Der Vorteil einer solchen diuretischen Unterstützung ist der, daß damit unnötige Eiweißverluste erspart werden. Andere diuretische Maßnahmen, wie die Diuretica der Purinreihe, Kaliumsalze wie Diathen oder Harnstoffgaben sind viel weniger wirksam und erübrigen sich infolgedessen. Mit der konsequenten Anwendung einer strengen Diät und Quecksilberdiuretica sind von verschiedenen Autoren (*Atkinson* u. Mitarb.) bei entsprechend langer Durchführung überraschende Erfolge erzielt worden. Auch gemeinsam mit der Austauschertherapie, die dadurch keineswegs gestört wird, ist der Erfolg bis zur Ascitesfreiheit erzielt worden.

Unter dem Eindruck der Feststellung, daß das Verhalten des Bluteiweißspiegels für das Auftreten eines Ascites von ausschlaggebender Bedeutung sei, ja sogar daß es einen kritischen Spiegel des Albumingehalts im Blutserum gäbe, unterhalb dessen die Ascites- und Ödembildung einsetze und den zu erholen die vordringlichste Aufgabe der Therapie des Ascites sei (*Post* und *Patek*), wurden von amerikanischen Autoren intravenöse Injektionen von salzarmen *Albuminkonzentraten* empfohlen und damit über auffallende Besserungen berichtet (*Thorn* u. Mitarb. u. a.). Seit einigen Jahren stehen auch uns solche Serumalbumine zur Verfügung und wir hatten in einer Reihe von Fällen Gelegenheit, sie anzuwenden. Dabei zeigt sich, daß bei intravenösen Infusionen mit 50—100 g Albumin über mehrere Wochen hinweg in manchen Fällen im Verein mit anderen Maßnahmen befriedigende Resultate zu erzielen sind. Sie stehen jedoch meist in keinem Verhältnis zu den hohen Kosten des Albumins. Nur selten war ein wirklich überzeugender

Anstieg des Albumins und auch des Gesamteiweißgehaltes festzustellen, was mit der Feststellung von *Hartmann* ubereinstimmt, daß das zugefuhrte Albumin meist schon nach 24 Stunden die Blutbahn verlassen hat Die Wirkung auf die Diurese war nur bescheiden, und eine eindeutige Wirkung auf das Verhalten des Ascites war in der Regel nicht zu erkennen Auch amerikanische Autoren konnten vielfach die Erfolge der Albuminbehandlung nicht bestatigen, sondern sahen sogar mitunter unangenehme Nebenerscheinungen (*Watson* und *Greenberg* u a)

Von *franzosischen Autoren* (*Chabrol* u *Mitarb*) wurde als Ersatz der Albumininjektionen, ebenfalls im Hinblick auf die Eiweißveranderung im Blut, die *Reinfusion der Ascitesflussigkeit* als Methode angegeben *Allerdings kommen zu dieser* Reinfusion nur eiweißreiche Formen von Ascites mit einem Albumingehalt uber 1,0 g% in Betracht, da ja das Prinzip sein soll, daß das sonst dem Korper durch Punktion verlorengehende Albumin wieder dem Korper zugefuhrt wird. *Emmerich* hat in Deutschland damit uber befriedigende Resultate, ebenso wie die franzosischen Autoren berichtet Aber die Methode ist, abgesehen von dabei beobachteten Zwischenfallen, schwierig, so daß bei dem Vorhandensein geeigneter Albumine auf diese Technik verzichtet werden kann, zumal ja auch die Albumintherapie, wie ausgefuhrt, sich nicht so bewahrt hat, wie anfanglich angenommen wurde

Alle Maßnahmen, die wir zur Behandlung des Ascites bei der Lebercirrhose *anwenden, konnen nur temporar bleiben*, wenn es nicht oder nicht mehr gelingt, die Funktion der Leber so zu bessern, daß sie von sich aus der Flussigkeitsansammlung im Bauchraum Herr wird *Dies wird aber nur gelingen, wenn der cirrhotische* Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß durch ausreichende Regeneratbildung so viel neues Parenchym gebildet wird, daß die Faktoren, die zur Ascitesbildung gefuhrt haben, sich wieder zuruckbilden konnen Dies fuhrt notgedrungen zu einer gewissen Skepsis, wir konnen bei einigermaßen fortgeschrittenen Fallen nur eine gewisse Besserung mit Verlangerung der Lebensdauer erwarten und nur bei ganz beginnenden Veranderungen einen Ruckgang des Ascites uber eine langere Zeitspanne der Remission erhoffen, denn nach allem, was wir aus der Erfahrung wissen, wird es nur selten gelingen, einen wirklichen Stillstand zu erreichen Bei solchen Fallen werden wir auch die schon erwahnte gunstige *Wirkung von Leberhydrolysaten* und dabei zugleich mit der Besserung des Leberparenchyms diejenige *auf die Diurese und die Verringerung des Ascites* sehen konnen Und auch bei diesen Fallen nur wird sich die behauptete günstige Wirkung der Stoßbehandlung mit Vitamin K zeigen konnen

*Operative Maßnahmen* zur Verhutung oder Verringerung des Ascites sind verschiedentlich angegeben worden Die fruher viel angewandte Omentofixation nach *Talma*, bei der durch operative Verbindung des Netzes mit der vorderen Bauchwand eine Begunstigung des hepatofugalen Kollateralkreislaufs geschaffen werden soll, hat sich nicht bewahrt und wird *als veraltet nicht mehr* angewandt Wenn man bedenkt, daß man bei der Laparoskopie so viele Netzadhasionen nach der Bauchwand findet, die *spontan entstanden sind* und vielfach große, überfüllte Gefaße enthalten, aber niemals einen Vorteil solcher Adhasionen entdecken kann, *so kann der negative* Erfolg einer Omentofixation nicht wundernehmen Zur Ascites

ableitung sind weiterhin Methoden angegeben worden, wie die Verpflanzung der Vena saphena magna ins Peritoneum, Dauerdrainage des Ascites in das subcutane Gewebe mittels Glasdrains, Gummilaschen geharteten Kalbsarterien, neuerdings auch von amerikanischen Autoren (*Crosby* und *Cooney Lord*) durch einen in eine subcutane Tasche versenkten Glasknopf Alle diese operativen Maßnahmen bei Ascites haben sich aber nicht so bewahrt, daß sie allgemeine Anwendung finden konnten (*Welch*)

### d) Chirurgische Maßnahmen bei Blutungsgefahr infolge portaler Hypertension

Die interne Behandlung bei Blutungen aus Ösophagusvarizen, Hamorrhoiden oder Blutungen aus dem Magendarmkanal bleibt beschrankt auf die allgemeinen Maßnahmen der Blutstillung mit Stypticis bei volliger Ruhigstellung und großen Transfusionen usw Dadurch lassen sich aber selbst weniger massive Blutungen, wie sie oft uberraschend eintreten und rasch zum Tode fuhren, nicht genugend beherrschen In allen diesen Fallen besteht die immanente Gefahr des Rezidivs Wenn es auch diesmal noch gut ging kann die nachste Blutung den Tod bringen Man muß sich in allen solchen Fallen uberlegen wie man dieser drohenden Gefahr fur die Zukunft vorbeugen kann Dies kann nur auf operativem Wege erfolgen, in dieser Richtung sind in den letzten Jahren verschiedene Wege beschritten und Methoden entwickelt worden die allerdings an die chirurgische Technik die hochsten Anforderungen stellen und nur von einzelnen erfahrenen chirurgischen Spezialisten erfolgreich durchgeführt werden konnten

Bei Fallen, in denen einwandfrei die Blutung nur aus Ösophagusvarizen erfolgt ist, ist die operative Unterbindung der Ösophagusvarizen oder die Thrombosierung der erweiterten Venen durch Injektion thrombosierender Substanzen in die Venen mittels Ösophagoskopie vorgenommen worden (*Moersch Som* und *Garlock* u a) Man muß sich allerdings vergewissern daß wirklich Ösophagusvarizen vorliegen (*Back* u Mitarb) und daß die Blutungen aus dem Ösophagus nicht auch durch hoher oben gelegene Anomalien z B eines abnormen Verlaufs der Vena cricoidea hervorgerufen sind und nichts mit der Leber oder einer portalen Hypertension zu tun haben Zur Stillung einer akuten Blutung ist eine mit zwei Ballons ausgerustete Magensonde angegeben worden (*Sengstaken*) Dabei liegt der erste Ballon im Magen als unterer Abschluß wahrend der zweite großere Ballon im Ösophagus liegt und durch Aufblasen eine Kompression der blutenden Gefaße mit Stillstand der Blutung bewerkstelligen soll (*Patton* und *Johnston Reynolds* u Mitarb u a) Es kann sich dabei nur um eine vorubergehende Maßnahme handeln Ich hatte ich in mehreren Fallen Gelegenheit mich von der lebensrettenden Anwendung der Sengstaken Sonde zu uberzeugen

Bei den operativen lokalen Maßnahmen an den Ösophagusvarizen handelt es sich nur um die Beseitigung eines Symptoms aber nicht um eine entscheidende Regulierung der Kreislaufveranderungen im Portalkreislauf und die Beseitigung der portalen Hypertension Dieser Aufgabe soll die Anlage eines portokavalen oder splenorenalen Shunts dienen deren Methoden neuerdings von amerikanischen und

Anstieg des Albumins und auch des Gesamteiweißgehaltes festzuste der Feststellung von *Hartmann* übereinstimmt, daß das zugeführt schon nach 24 Stunden die Blutbahn verlassen hat Die Wirkung war nur bescheiden, und eine eindeutige Wirkung auf das Verl war in der Regel nicht zu erkennen Auch amerikanische Autoren die Erfolge der Albuminbehandlung nicht bestätigen, sondern sah unangenehme Nebenerscheinungen (*Watson* und *Greenberg* u )

Von französischen Autoren (*Chabrol* u Mitarb ) wurde als Er injektionen, ebenfalls im Hinblick auf die Eiweißveränderun *infusion der Ascitesflüssigkeit* als Methode angegeben Allerdin Reinfusion nur eiweißreiche Formen von Ascites mit einem 1 0 g% in Betracht da ja das Prinzip sein soll, daß das so Punktion verlorengehende Albumin wieder dem Körper zug hat in Deutschland damit über befriedigende Resultate zösischen Autoren berichtet Aber die Methode ist, ab achteten Zwischenfällen, schwierig, so daß bei dem *Albumine auf diese Technik verzichtet* werden kann, zun therapie, wie ausgeführt, sich nicht so bewährt hat, wi wurde

Alle Maßnahmen, die wir zur Behandlung des Asc anwenden, können nur temporär bleiben, wenn es nic die Funktion der Leber so zu bessern, daß sie von sich lung im Bauchraum Herr wird Dies wird aber nur gel Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß d bildung so viel neues Parenchym gebildet wird daß d bildung geführt haben sich wieder zurückbilden kön zu einer gewissen Skepsis, wir können bei einigen nur eine gewisse Besserung mit Verlängerung der L bei ganz beginnenden Veränderungen einen Rück Zeitspanne der Remission erhoffen denn nach all wissen, wird es nur selten gelingen, einen wirkl solchen Fällen werden wir auch die schon erw hydrolysaten und dabei zugleich mit der Besseru auf die Diurese und die Verringerung des Ascit diesen Fällen nur wird sich die behauptete güns mit Vitamin K zeigen können

*Operative Maßnahmen* zur Verhütung oder V schiedentlich angegeben worden Die früher viel *Talma* bei der durch operative Verbindung des N wand eine Begünstigung des hepatofugalen Kollater soll hat sich nicht bewährt und wird als veraltet nic man bedenkt daß man bei der Laparoskopie so viele Bauchwand findet die spontan entstanden sind und Gefäße enthalten aber niemals einen Vorteil solcher Ad so kann der negative Erfolg einer Omentofixation nicht wund

### e) Die Therapie des Endstadiums

Im Endstadium einer Cirrhose ist die Prognose so ungünstig, daß man nicht erwarten kann, mit den im vorhergehenden angegebenen therapeutischen Maßnahmen eine entscheidende Wendung herbeizuführen. Es kann sich im wesentlichen nur um eine symptomatische Therapie handeln, bei der es darauf ankommt, die subjektiven Beschwerden des Kranken soweit wie möglich zu lindern.

Mit der Einhaltung der Diät wird man nicht mehr so streng vorgehen können, vielmehr sich damit begnügen müssen, wenn der Kranke einigermaßen Nahrung zu sich nimmt. Man wird also mehr auf eine Form von Wunschkost übergehen, wobei man trotzdem die zustandgerechten Prinzipien einigermaßen wahren kann. Vielfach ist eine konzentrierte flüssige oder halbflüssige Ernährung mit dem Hauptgewicht auf Kohlenhydrate, Milch und Milchprodukte erforderlich. Künstliche Aminosäurepräparate haben wenig Sinn und werden zudem meist von dem Patienten des widerlichen Geschmacks wegen abgelehnt. Ebenso wird man auch auf Austauscherpräparate verzichten müssen. Auch die Flüssigkeitszufuhr läßt sich nicht mehr so intensiv beschränken. Eine Entlastung des Ascites wird man mehr und mehr durch Quecksilberdiuretica zu erreichen versuchen. Auch wenn diese versagen, was nicht selten gerade im Endstadium der Fall ist, kann in diesem Falle nur die mechanische Entlastung durch eine ergiebige Punktion Erleichterung bringen. Nach einer solchen setzt vielfach ein besserer Appetit für einige Tage ein. Der Eiweißverlust muß dagegen in Kauf genommen werden. Allerdings sollen diese Punktionen nicht zu häufig erfolgen.



Abb 40. Atrophische Lebercirrhose. Beide Leberlappen sind extrem verkleinert und gerade noch zu beiden Seiten des Lig. teres zu sehen. Deutliche Zeichen portaler Hypertension

Eine Behandlung mit Leberhydrolysaten läßt in diesem Stadium keinen Erfolg mehr erhoffen. Man unterläßt sie lieber, es sei denn, daß man gezwungen ist, die Behandlung aus psychischen Gründen fortzusetzen, um dem Kranken nicht das Gefühl der Hoffnung zu nehmen. Ebenso ist auch die orale Zufuhr von Methionin und Cholin zwecklos. Wer im Laparoskop schon eine solche aufs äußerste geschrumpfte Leber gesehen hat, wird sich überzeugen, daß bei einer solchen Leber eine Schutztherapie keinen Erfolg mehr verspricht (Abb 40). Treten toxische Erscheinungen des Leberversagens ein, so kann man einen Versuch mit Infusionen mit Cholin, Methionin, Traubenzucker oder Lävulose, auch mit Nebennierenrindenpräparaten machen, selten wird das aber den Verlauf abwenden, vielleicht jedoch für einige Zeit den Ablauf der Dinge aufhalten.

französischen Autoren ausgearbeitet wurden. Bei dem splenorenalen Shunt wird nach Exstirpation der Milz die Milzvene in die linke Nierenvene eingepflanzt. Nicht immer bleibt aber diese Verbindung unverändert, es kommt durch Narbenzug und Thrombosierung zu einer Verengung oder sogar zu einem Verschluß der Nahtstelle, wodurch der spätere Erfolg der Operation in Frage gestellt wird. Infolgedessen zieht *Blakemore* die direkte Anastomose zwischen Vena cava und Portalvene im Sinne einer Eckschen Fistel der Anastomosenbildung zwischen *Vena splenica* und Vena renalis vor, da dabei mehr Sicherheit für Offenbleiben der Verbindung gewährleistet ist. Nicht alle Chirurgen sind dieser Ansicht. So bezeichnet *Linton* den splenorenalen Shunt mit Erhaltung der Niere, gleichzeitig mit Milzexstirpation, für das beste Verfahren. *Blakemore*, der wohl von allen Autoren (*D'Allaines, Niedner* u. a.) die meiste Erfahrung hat, berichtete 1951 über 111 Patienten. Die Sterblichkeit betrug 16,2%. Nach der Operation stellt sich bei beiden Arten des Vorgehens ein Rückgang der portalen Hypertension ein, wobei jedoch ein bestehender Ascites nicht beeinflußt wird. Bei der Mehrzahl der operierten Kranken kommt es zur Verhinderung der lebensgefährlichen Blutungen, ein Teil allerdings zeigt auch noch nachher eine rezidivierende Blutungsneigung, und gelegentlich kommt es auch trotz der Operation zum Verblutungstod. Man muß sich klar darüber werden, daß es sich um eine sehr eingreifende Operation handelt, der man weit fortgeschrittene Fälle nicht mehr aussetzen wird und daß auch bei der hohen Sterblichkeit ein erhebliches Risiko besteht und daß man einen Dauererfolg nicht mit Sicherheit voraussagen kann.

Einen neuen Weg der chirurgischen Therapie der portalen Hypertension haben *Rienhoff* und *Berman* eingeschlagen, indem sie, fußend auf Tierversuchen von *Markowitz*, die *Unterbindung der Arteria hepatica* und *Arteria lienalis* ausführten. Obwohl die Drosselung der arteriellen Blutversorgung der Leber durchaus ein unphysiologisches Vorgehen darstellt, sind mit dieser Methode anscheinend sehr gute Anfangserfolge zu erzielen gewesen. Allerdings mehren sich auch schon Angaben über ungünstige Erfahrungen (*Madden, Rosenbaum*), und über Dauererfolge ist bis jetzt noch nichts Endgültiges bekanntgeworden.

In Deutschland hat neuerdings *Voßschulte* einen neuen Weg angegeben. Er führt eine Milzexstirpation aus und unterbindet anschließend die Vena coronaria, so daß auf diese Weise auch die Blutüberfüllung der Ösophagusvarizen gesteuert wird. An Hand von eigenen Erfahrungen bei 3 Fällen von Lebercirrhosen mit Blutungsneigung, die *Reichle* nach dem Vorgehen von *Voßschulte* operiert hat, sind die Ergebnisse der Frühzeit nach der Operation gut. Allerdings ist bis jetzt bei diesen Fällen der spätere Verlauf noch nicht zu übersehen. Jedenfalls stellt dieser Eingriff ein wesentlich geringeres Risiko als die ganzen übrigen Verfahren dar.

Zweifellos sind alle diese Fragen nach der Zweckmäßigkeit eines geeigneten operativen Vorgehens noch durchaus im Fluß. Es wird sich erst herausstellen müssen, welcher der verschiedenen Methoden der Vorzug zu geben sein wird. Wenn man jedoch die erhebliche Gefahr bedenkt, in der alle diese Cirrhotiker mit Blutungsneigung dauernd schweben, ist auch eine Methode, bei der es nur gelingt, den Verlauf um einige Jahre hinauszuziehen, trotz der momentan noch bestehenden Operationsmortalität, nicht zu teuer erkauft.

E krankun„sz ffern uber d e ursprungl d en Fried nszahlen h nau Von 100 aut optisch ver fiz erten Cholang tiden s nd in dem Sektionsgut *Selbe s e n* Sym ptomenarmut nur 10% der Falle kl n sd d agnost z ert l as fu d e Be deutung der Erkennung der Krankhe t in der Prax s be o d rs a fsd luß e l t *Selberg* s eht l e Cholang t s auf Grund se nes patl log d n to n l n Mat r als als Alterskrankhe t mit e nem Haufigkeitsg pfel z s l n t S n l „ Jah n an wom t die kl n schen Beobachtungen n cht uberе n t m n a aud *F a ke* m t Recht betont Es ist anzunehmen daß d e Sektion l oba l un d e em l nkt tau d en da es zahlre che akute und le d te b s m tel d re F e Ch lan o hepat t s auch be jungeren oder in m ttlerem Al r s d k a ken g l d e restlos eder ausl e len konnen und d e dem patl ol l \ t n r ht z Ges d t kommen

*A choff* hat darauf aufmerksam gemad t daß d e E g l p e Gallenkanalchen d e er als Ach llesferse des Leberpe ze l t on ders d t g ist vor allem an jenen Stellen o die L e b n b l l l en Gallenkanald en ubergehen D ese prakap llare Ch e e L ko cytenanhaufung um die prakap llaren Galle kan he F n l g on Leukocyten in die L chtung und mehr oder en e 7 n der Gallenkanalchen kommt fand *Asd off* besonders be S k un l l lo- kokkenseps s auch bei Pneumokokken nfekt onen Aud n l e p n m Lebend n s nd h stologisd die ersten Veranderung l S l al s *ffs* m t Auft eten von Plasmazell nfiltraten Leukoc ten p en u l l lan g t sd en Entzundungszellen n den per porta e Fel l m u l ch M und mehr treten dann auch im umgebenden Leberparend l t ndl h z l u tenden Zellen auf Das Übergre fen auf das L ben s l n d *Bock* auch m Hepatogramm nach ve sen Es stellen s d al n d e Ze chen e ner Cholangiol epat t s e n Es konnen auch k e \ k l auf treten d e M kroabszessen entspred en Es komm n nn d lt ( faß- eranderungen besonders in den per portalen Feldern l na l K k und *W ldi t* das B ld e ner Endarter t s aufwe sen k nn n Nad n r M nd ze t von 4 Monaten aber meist v ahrscheinl ch erst nach Jahr l k Verlauf k nmt es neben e ner Galle gangs ud erung zur B ndege el st ld g l e n C ke s tz zu der chron schen Hepatit s s ch lange Ze t auf len p r j rtal Raun besd ankt und s ch d arakterist sd z kular um d e entzundeten Callenka l anord et

## B Das klinische Bild

Wal end die b sherige Sd lderung s ch m esentl d en nur a f die re ne Cholangit s l ez eht s eht man auffall g hauf g solde B l le lx denen l e Be tonung auf den hepat t sd en Veranderungen l egt d e also n e gentl d er S nn e ne Cholang ohepat tis darstelle D ese l stolo, schen Bef nde konnen dann Schw eri ke ten d fferent ald agnost sd er Art gegen l er den ge ol nl d en ak ten od r chron sd en Hep t t den anderer Genese bere ten Immer aber erden bei solchen Fallen die entzundl d en Ersd e nungen n len periportalen Fel lern den Ausschla„ geben ob ohl d es in mand en Fallen n d t e nfad zu entsd e d n ist

Eine solche Retardierung ist aber mit Cortison, in allerdings größeren Dosen, doch manchmal zu erreichen, wenngleich *auch diese Behandlung* nur einen symptomatischen Einfluß ausübt, aber keine Heilung *verspricht*.

Treten immer mehr psychische Erregungszustände mit manchmal deliranten Zügen auf, *ist der Kranke* kaum mehr im Bett zu halten und nimmt die Schlaflosigkeit immer mehr zu, so bleibt nichts übrig, als in diesem Stadium zu *Narkotica* zu greifen. Vielfach genügen schon 10 oder 15 Tropfen Pantoponlösung, bei stärkeren Graden muß zu Injektionen gegriffen werden, wobei sich SEE am besten bewährt. In mehreren Fällen hat sich der „Heilschlaf" mit Atosil und Megaphen *bewährt, um* die Kranken zur Ruhe zu bringen. Auch dies ist nicht mehr im Sinne einer Heilwirkung zu verstehen, sondern nur eine symptomatische Maßnahme. Chloralhydrat hat bei Cirrhotikern in diesem Stadium wenig Wirkung.

So bleibt die Aufgabe des Arztes bei dem Endstadium einer Lebercirrhose beschränkt auf die Linderung der Beschwerden und den Versuch, die Erscheinungen bis zum unwiderruflichen Leberversagen und Coma auf ein erträgliches Mindestmaß zu mildern.

# VI. Die intrahepatische Cholangitis und Cholangiohepatitis

Die Bedeutung der intrahepatischen Cholangitis für die Leberpathologie ist erst durch neuere Arbeiten (*Markoff, Franke*) ins rechte Licht gestellt worden. In den früheren Lehrbüchern ist die Cholangitis unter den Gallenerkrankungen abgehandelt, nicht zuletzt unter dem Eindruck der Lehre *Umbers* von der Cholangie, der Erkrankung der steinfreien Gallenwege. Ich habe sie mit Absicht in meinem Handbuchabschnitt unter die Lebererkrankungen eingereiht, weil ich der Ansicht war, daß die Erkrankungen der kleinen und kleinsten Gallengänge, der Cholangien und Cholangiolen, nicht mehr zu den extrahepatischen Erkrankungen der Gallenwege gehören, sondern zu Recht unter die Leberkrankheiten einzureihen sind, zumal da, wie wir sehen werden, die Entzündungsprozesse in diesen kleinen, in der Leber liegenden, Gallengängchen unweigerlich eine mehr oder minder ausgesprochene Mitbeteiligung des Leberparenchyms nach sich ziehen, die zu einer sog. Cholangiohepatitis führen. Auch im englischen und französischen (Angiocholite) Schrifttum hat sich dieser Begriff in den letzten Jahren entscheidend durchgesetzt. Aus diesem Grunde wird auch hier die intrahepatische Cholangitis als Lebererkrankung aufgeführt.

## A. Die Ätiologie

Das Vorkommen einer Cholangitis ist zweifellos viel häufiger, als früher allgemein angenommen wurde. Nach den Angaben von *Selberg* an einem großen Sektionsgut zeigt sich nach einem zeitweiligen Rückgang in den Hungerjahren nach dem zweiten Weltkrieg von den Jahren 1947/48 ab ein steiler Wiederanstieg der

Erkrankungsziffern über die ursprünglichen Friedenszahlen hinaus. Von 100 auf optisch verifizierten Cholangitiden sind in dem Sektionsgut *Selbergs* wegen Symptomenarmut nur 10% der Fälle klinisch diagnostiziert worden, was für die Bedeutung der Erkennung der Krankheit in der Praxis besonders aufschlußreich ist. *Selberg* sieht die Cholangitis auf Grund seines pathologisch-anatomischen Materials als Alterskrankheit mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 68 und 72 Jahren an, womit die klinischen Beobachtungen nicht übereinstimmen, was auch *Franke* mit Recht betont. Es ist anzunehmen, daß die Sektionsbeobachtungen in diesem Punkt täuschen, da es zahlreiche akute und leichte bis mittelschwere Fälle von Cholangiohepatitis auch bei jüngeren oder in mittlerem Alter stehenden Kranken gibt, die restlos wieder ausheilen können und die dem pathologischen Anatomen nicht zu Gesicht kommen.

*Aschoff* hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Erkrankung der präkapillaren Gallenkanälchen, die er als „Achillesferse" des Lebergewebes bezeichnet hat, besonders wichtig ist, vor allem an jenen Stellen, wo die Leberbälkchen in die intralobulären Gallenkanälchen übergehen. Diese präkapilläre Cholangitis, bei der es zu Leukocytenanhäufung um die präkapillären Gallenkanälchen mit Einwanderung von Leukocyten in die Lichtung und mehr oder weniger weitgehender Zerstörung der Gallenkanälchen kommt, fand *Aschoff* besonders bei Streptokokken- und Staphylokokkensepsis, auch bei Pneumokokkeninfektionen. Auch im Leberpunktat beim Lebenden sind histologisch die ersten Veränderungen an dem Schaltstück *Aschoffs* mit Auftreten von Plasmazellinfiltraten, Leukocyten, Lymphocyten und pericholangitischen Entzündungszellen in den periportalen Feldern zu beobachten. Mehr und mehr treten dann auch im umgebenden Leberparenchym solche entzündlich zu deutenden Zellen auf. Das Übergreifen auf das Leberparenchym läßt sich nach *Bock* auch im Hepatogramm nachweisen. Es stellen sich also in diesem Stadium die Zeichen einer Cholangiohepatitis ein. Es können auch kleine Nekroseherde auftreten, die Mikroabszessen entsprechen. Es kommen, wenn auch selten, Gefäßveränderungen, besonders in den periportalen Feldern vor, die nach *Kalk* und *Wildhirt* das Bild einer Endarteriitis aufweisen können. Nach einer Mindestzeit von 4 Monaten, aber meist wahrscheinlich erst nach jahrelangem Verlauf, kommt es neben einer Gallengangswucherung zur Bindegewebsbildung, die im Gegensatz zu der chronischen Hepatitis sich lange Zeit auf den periportalen Raum beschränkt und sich charakteristisch zirkulär um die entzündeten Gallengänge anordnet.

## B. Das klinische Bild

Während die bisherige Schilderung sich im wesentlichen nur auf die reine Cholangitis bezieht, sieht man auffallend häufig solche Bilder, bei denen die Betonung auf den hepatitischen Veränderungen liegt, die also im eigentlichen Sinn eine Cholangiohepatitis darstellen. Diese histologischen Befunde können dann Schwierigkeiten differentialdiagnostischer Art gegenüber den gewöhnlichen akuten oder chronischen Hepatitiden anderer Genese bereiten. Immer aber werden bei solchen Fällen die entzündlichen Erscheinungen in den periportalen Feldern den Ausschlag geben, obwohl dies in manchen Fällen nicht einfach zu entscheiden ist.



Abb 41 Cholangitische Lebercirrhose Vergr 1 22, Farbg H E

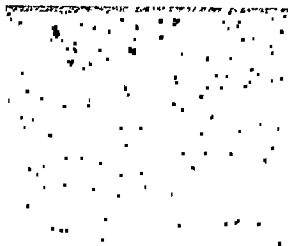


Abb 42 Derselbe Fall Bindegewebsvermehrung in der Lappchenperipherie, entzundliche Infiltrate und Gallengangsregenerate Vergr 1 70, Farbg H E

Schwierigkeiten in der Beurteilung stellen sich auch bei den Fallen ein, bei denen *sich zu einer primaren chronischen Hepatitis eine sekundare Cholangitis hinzugesellte,* wie es im Abschnitt uber die chronische Hepatitis (S 118) ausgefuhrt wurde Eine Cholangiohepatitis kann dann im we uf genau dieselbe Verlaufsform annehmen wie eine primare di r beim Weiterschreiten zur Cirrhose immer noch die den Gallenkanalchen nachweisen lassen Es kommt annularen Fibrose mit ausgesprochen ris ohtischen

Bindegewebszügen. Im weiteren Verlauf entsteht durch Einbruch von Rundzellen, Fibroblasten und Fibrocyten in das Leberläppchen das Bild der *cholangitischen oder cholangiolitischen Lebercirrhose* (Abb. 41 und 42).

Bezüglich der Pathogenese der intrahepatischen Cholangitis sind 3 Möglichkeiten der Infektionswege ins Auge zu fassen: 1. die hämatogene, 2. die lymphogene und 3. die intracanaliculare Infektion. In dieser Beziehung orientiert übersichtlich das Schema von *Markoff*, das in Tab. 4 wiedergegeben wird.

Tab. 4. Entstehung der Cholangitis. (Nach Markoff, Verh. d. deutschen Gesellschaft für Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten 1953)

| Cholangitisform | | Infektionsweg | Vorzustand |
|---|---|---|---|
| Primäre Cholangitis | hämatogen | V. porta<br>A. hepatica<br>A. cystica | Vorbestehender Infekt:<br>Tonsillitis<br>Pneumonie<br>Appendicitis<br>Typhus abdominalis<br>Paratyphus |
| | lymphogen | Appendicitis<br>andere Bauch-erkrankungen | Vorzustand der Leber:<br>Hungerzustand<br>Hepatitis<br>(Begleitcholangitis als Hepatitisrecidiv)<br>Subfermentie<br>Allergie |
| Primäre und sekundäre Cholangitis (sogenannte Begleit-cholangitis) | intracanalicular | ↗ deszendierend<br>gastrogen<br>↘ aszendierend<br>enterogen<br>extrahepatische Gallenwege und Gallenblase<br>pankreatogen | Ort und Grad der Stauung:<br>Hohe Stenose Cholangitis +<br>Tiefe Stenose Cholangitis + |

Der hämatogene Infektionsweg ist lange Zeit von namhaften Pathologen abgelehnt oder zum mindesten als selten bezeichnet worden. *Sigmund* hat jedoch einwandfrei bewiesen, daß es eine hämatogen entstandene Cholangitis gibt. Die ascendierende intracanaliculare Infektion, von entzündlichen und eitrigen Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege ausgehend, wird von den meisten Klinikern allerdings als der häufigste Weg angesehen. Für die intracanaliculare Infektion wird als häufigster Erreger das Bacterium coli angesehen. Es findet sich auch bei den durch Ascariden hervorgerufenen Infektionen cholangitischer Art, wo ein Aufsteigen durch die Gallenwege nicht zu bezweifeln ist. Neben Colibakterien kommen Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken sowie alle Bakterien vor, die sich auch bei der Cholecystitis als Erreger finden. Auch eine Lamblieninfektion kann auf diesem Wege zur Cholangitis führen. Der lymphogene Infektionsweg kommt in Betracht bei entzündlichen Erkrankungen im Bauchraum, speziell bei Appendicitis.

In ursächlicher Hinsicht ohne Berücksichtigung der Bakteriologie erwähnt *Markoff* folgende Möglichkeiten der Entstehung einer Cholangitis:

1. *Gastrogen*: Gastritis.
2. *Enterogen*: Duodenitis, Duodenaldivertikel, Ulcus duodeni (15—30%), Enteritis, Enterocolitis, Proctitis, Fisteln und Anastomosen Darm-Gallen-Wege.

3 *Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase* Dyskinesien (z T postoperativ), einschließlich des Sphincter Oddi (Spasmus mit Pankreasrückfluß, Odditis stenosans, *Mirizzi*), entzündliche Veränderungen, einschließlich postoperative narbige Choledochusveränderungen und Papillitisformen, Adhäsionsdystopien, Steinbildungen, Ascariden, Tumoren, Leberpfortekompressions Syndrom

4 *Pankreatogen* Pankreatitis, cystische Pankreasfibrose, Pankreastumoren

5 *Chemische Faktoren* Desoxycholsäure, Arsen, Blei, Alkohol, Chloroform

Das klinische Bild der Cholangiohepatitis kann oft unbestimmt und durchaus larviert sein Wenn es auch fließende Übergänge gibt, so kann man doch im allgemeinen eine akute Form von der chronischen Cholangiohepatitis und der Cholangitis lenta unterscheiden

Die *akute Form* beginnt mit allgemeinen Krankheitserscheinungen, wie Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Appetitlosigkeit Wenn Schmerzen auftreten, so sind sie keineswegs immer auf die Leber und den rechten Oberbauch konzentriert Das Fieber ist von wechselnder Dauer und kann 1—4 Wochen bestehen, nicht selten ist ein Beginn mit Schüttelfrost Wiederholen sich die Schüttelfröste, so wird häufig fälschlicherweise das Vorliegen einer Malaria vermutet, insbesondere wenn es sich um Personen handelt, die früher einmal eine Malaria durchgemacht haben und wenn sich — wie eigentlich immer — im Verlauf der Erkrankung eine Leber- und Milzvergrößerung entwickelt Im weiteren Verlauf tritt nun auch ein Ikterus auf, der allerdings meist nicht so erhebliche Ausmaße annimmt wie bei einer reinen Hepatitis und oft nur als leichter Subikterus zu erkennen ist Gerade in solchen diagnostisch unklaren Fällen kommt dem Nachweis einer — eventuell nur geringgradigen — Erhöhung des Serumbilirubins eine vermehrte Bedeutung zu Je nach Dauer und Schwere der Erkrankung zeigen nun auch die Serumlabilitätsproben einen pathologischen Ausfall, die Blutsenkung ist — oft stark — beschleunigt und die alkalische Serumphosphatase erhöht Der für einen Verschlußikterus charakteristische Grenzwert von 30—35 King Armstrong-Einheiten wird dabei nur in seltenen Fällen überschritten

Die Duodenalsondierung ergibt wichtige Hinweise für die Diagnosestellung Es ist dabei aber notwendig, daß eine entsprechende Technik durchgeführt wird die fraktionierte, sterile Gewinnung des Duodenalsaftes gewährleistet Oft ist die Galle schon makroskopisch erkennbar trüb und die mikroskopische Untersuchung zeigt das Vorhandensein von reichlich Leukocyten Leberzellen (*Hennig*) und Epithelzellen der Gallenwege Welche Bedeutung dem Nachweis von Hefezellen zukommt ist noch nicht gesichert. Mit der Duodenalsondierung kann allerdings nicht entschieden werden ob die Vermehrung der Leukocyten in der Galle aus den unteren extrahepatischen oder den intrahepatischen Gallenwegen stammt Dasselbe gilt für den Bakteriennachweis selbst wenn A und B Galle steril bleiben und die Keime nur in der C Galle nachzuweisen sind

Entscheidende diagnostische Bedeutung kommt daher in solchen Fällen der Laparoskopie zu die zusammen mit der histologischen Untersuchung eines bei der Laparoskopie gewonnenen Leberzylinders oftmals schlagartig die Situation klärt und vor allem die Feststellung erlaubt wie stark die Mitbeteiligung des Leber

parenchyms ist Stellt man aber bei e nem derart gen diagnost s h noch ungeklärten Krankhe tsb ld h stologisch e ne solche Cholangiol pat t s fe t so sollte man n cht sofort alle we teren diagnost sd en Bemuhungen e nstellen da s d vor allem h e alteren Menschen n cht selten e ne Cholang ohepat t s als Z e terkrankung — z B be m Vo l egen e nes Neoplasmas — findet

D e Erkennung der chron schen Form der Cholan ol pat t s stellt oftmals erheb l che d agnost sche Schwier gke ten D e kl n schen Er che nungen kon nen zunachst en g charakter st sch se n Der Beg nn ist sd le ch nd be nahe h rd Zufall be merkt der Pat ent be gelegentl chem Messen daß l cht e hol te Abendtempera tu en bestehen die nach e n gen Tagen eder ut s nd n ch e n er Ze t aber v ederkehren Allgeme ne Abgesdila enl e t G htsabnahme angedeuteter Sub kterus *subfebr le oft undul eren le Temperat r n* las *Auft eten von Sd uttel* f osten Lebervergroßerung m t Kons stenz ermeh u un h Dru ksd nerzhaft ke t M lzschwellung Senkungsbesd leun gu und erh hte Werte f d e alkal d e Serumphosphatase s nd auch h er d e Symptom die z D agnose ful en mussen Besonders m hoheren Lebensalter s nd die Sympto n f e stark aus epragt so daß ke ne oder ven gstens ke ne entsd e lend Th a e folgt h s s d dann be e ts das Vollb ld der cholang t schen Leberc rrho e nt ckel hat

D e Cholang s lenta (*B ngold Franke*) t ebenf ll durd ld d en l n Beginn und schle chenden Verlauf charakteris e Subf l n temp r turen Senk ngs besd leun gung Sub kterus und e ne Erl ohung d lkal hen Ph spl t s n l d e Symptome d e zusammen m t einer deutl chen r oßerung e em sept schen M lztumor den Gedanken an e ne *Cl ol t lenta* a fko nm n lassen Im we teren Verlauf stellt s ch dann e n path l A l nahezu aller S rum lab l tatsproben e ne maß ge Anam e und e e z r Leuk en e e n Im klass sd en Fall findet man nun n d t u l D al de s ndern auch n Blut und Ur n den Streptoco c s r dans *B d k n al r a d* ve g unende D plococcen (Typ III nad *He lmey r* un l L t roc cen n Frage Dazu kommen tox sch embol sd e Organ eranderung n H ln pl nt O teo m el s Tro nmelsd legelf ngerl l lung und Pol u s *Fra k* w r l a tl t sd e E sche nungen

Als Be sp el d e e folgender F ll

O Bo 6? J Vor e nem hall en Jal r m An l luß n k l k Ol l l n r7 Gell ud t Zuna l t Wohll ef nd n n den n l en M en da n abe zun l n en le App o gke t otz Urlaub ke ne E l olung un l s t l l 3 Wod en d r k ankenl au aufnal me — dauernd sul fel nle T n era l un a d e S l n rz n im l nken Kn e und re l en S l ul e gelenk W d w l h un l l e n n c e ng w esen

B fund (au zugswe e) Be der Aufnal me l eß l e ne m e Ve großerun l r Leber (1 QF) na l we en d M lz war n l t zu ta n ke lk eru Ser ml l l n 0 4 mg% Serumlal l a prol en T ka a 6l mg? Wel n nn 1° Gros 0. en Th mol 5 E Cepl al n Choleste n Te t po Br m u f le ire n 10? Senkung 93/121 mm n.W Im Sputum g es Wa l um n En er icocc n Hgl 14 5 g? Er 4 M l Leuko 11 500 da n 6% S al k 6 % Segn n k 33 E s l a 15% L mpl o und 5% Mon cyten Tl ron boc te 98 000 Im U nn rm l rte Au l e dung von Gallenfa l offen m Sed ment l e m l rfa l Kon e na g Er Unn kul r zuna l t s enl Bei ler Du denal ond erung n de B C all rmel rt Leuk In B un l

C-Galle Enterococcen, A-Galle steril Äther-Reflex negativ Retrogrades Pyelogramm doppelt angelegtes linksseitiges Nierenbecken, sonst o B

Wegen der im

Vitamin C — ohn

wird, da sich die

ein Achromycinstoß durchgeführt Zunächst Abfall der Temperatur Die Senkung bleibt aber extrem beschleunigt, und bei einer Kontrolle der Duodenalsondierung zeigt sich, daß die Enterococcen nach wie vor vorhanden sind, dabei sind jetzt in der C Galle viele Leukocyten nachweisbar Jetzt treten septische Temperaturen auf, und in der Blutkultur wachsen ebenfalls Enterococcen Es wird eine kombinierte Behandlung mit Solusupronal

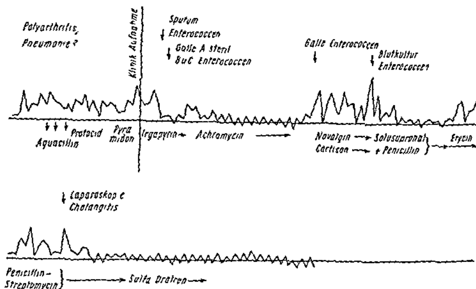



Abb 43 Fieberverlauf und therapeutische Bemühungen bei einem Fall von Cholangitis lenta Enterococcen in Blutkultur, Galle und Sputum nachgewiesen Histologisch chronische Cholangitis Ausgang in Heilung

und Penicillin durchgeführt (3mal täglich 2 g Solusupronal + 200 000 E G Penicillin i v und 2 Mill E Penicillin i m) Darauf Abfall der Temperatur, die aber noch unter dieser Therapie wieder ansteigt Da sich bei der Testung die aus der Blutkultur gezüchteten Enterococcen als erycinempfindlich erwiesen wird nun täglich 1 6 g Erycin gegeben — leider ohne Einfluß auf die Temperaturen Nun erhält der Patient täglich 1 g Streptomycin und 1 Mill E Penicillin Jetzt endlich normalisieren sich die Temperaturen endgültig Nun gibt der Patient auch die vorher verweigerte Zustimmung zur Laparoskopie Dabei findet sich makroskopisch eine Cholangiohepatitis und Cholelithiasis, mikroskopisch eine chronische Cholangitis (nicht verbreiterte Glissonsche Dreiecke, die chronisch entzündliche Infiltrate aufweisen, hauptsächlich um die Gallengänge angeordnet sind und auch die Wand der Gallengänge durchsetzen — Dr Pietzonka —) Das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich nun zusehends, die rheumatischen Beschwerden verschwanden die Senkungsbeschleunigung und die Leukocytose gingen zurück, und die Mikrohämaturie ließ sich nicht mehr nachweisen Der Patient konnte schließlich geheilt entlassen werden Die Abb 43 stellt den oben geschilderten Verlauf graphisch dar

## C Therapıe

Da l e der Cholangıohepat t s d e Bakter e e n kung d e we entl d e L sad da tellt haben d e Behandlungsmetl oden nel en der Bese t ung e ner e ntuell bestehenden Gallenstauung n erster L n e l e Fen L der ıntrahepat d en Gallen ege von d esen Bakter en zum Z el Dal e bl l t mmer anzustreben zu nachst d e Ke me be der Duodenalsond erung zu ol e e und s e dann gegen d e ersch edenen Ant b ot ka zu testen Bestel t die e M l chke t n d t so v rd man zunachst am zweckmaß gsten e n B e tban lan t ot k n geben (Adıro nyc n Au eomyc n Terramycın) Aud Pen c ll n be o der galleaffiner Pen c ll nester oder ın Komb nat on m t Streptomyc n bz m t S l hat s d uns bewal rt Aller l ngs st m t Sulfonam den dann Vo s d t gebot n enn be e ts e ne sch ere Leberpa end ymsd a ligung besteht

Man soll aber den Wert d eser gez el en ant b t chen Therap e andererse ts auch n d t ubersd atzen Der symptomatısd en The ap m t Bet rul e Warme an endungen Duodenalspulungen Uro oj Tropf nl uf B lan l und At p kommt fur das Abkl ngen der Entzundungsersd e u e u d d e Rul gstellung I r d sk netıschen Storungen an den Gallenwegen e ne ben w chti e Rolle zu A dı die Bese t gung e ner bestel enden Gallensta ung du d Anr g d r Cl oleres m t Dechol n Felam n B l val Syntl ol n Ten oeb l n l neuerd ngs vor allem Fel cur (*B el Mert* und *Docker*) und d d ek e l e V kung ler natu lıd en M neralwasser st n dıt zu vernad lass gen

Es soll dabe n d t ubersel en er len daß e An k l e hod entz n ll d en akuten *Prozessen oft von entsche dendem t* x d W rt s n l W r sehen dam t n kurzester Ze t Erfolge e man s G / r An en lung der Antıb ot ka n e sel en konnte Sobald al er d e ak e F nungen abgekl ngen s nd, ze gt es s d daß es l e den s l akut u l s l d s e l fe len Fallen durch Sulfonam le und Ant b ot ka sell st be ausgesp roch g zıelter Tl rap e nı l t gel n t d e Gallenwege n allen Fallen ke mfre z bek nn Außer lem muß ke mf e he t n d t unl ed ngt dent s l se n m t kl che He lung Be 409 Kranken be lenen wır (*Beckm* n l M gena l ktenol d e Kontr l l n der Gallen ege or un l nad e ner a sg el g n Bel a l u m t Sulfonam l n und Ant l otıka vo genommen hal en wurd n r n 38 K mfre l e t lage en

0⁷ kl n sd e He lung erz elt l h laß s d e n n l u l et ad l l e Zal l v n k anke *gesund ful lte ol ol l m ler Calle noc) pa h* ke m na hzu e en wa en A d das Umgekehrte rd ja l l ad tet laß z ke mfre l t erz elt werd n konnte laß al er der Besd lekomplex n l t bestel enl le l t Dı a t e Erfal rungen ful ren uns d e gr ße Bed t ng l p z f l en Tl eraj ı or Augen S e ze gen daß l e ul l d s pt nat l Tl rap m t R l tell ng un l entz n lungs lnger Bel n ll ng n n d t z n s l n le Bed t n i t

postoperativem Narbenverschluß des Choledochus (*Catte* u. *Haberer* u. a.). Ich sah einen Patienten, der 19 Jahre nach Cholecystektomie und Choledochotomie mit einem neuen Verschlußikterus zur Aufnahme kam und bei dem sich bei einer erneuten Operation als Ursache ein Choledochusverschluß durch einen derben Narbenzug von der früheren Operation her fand. Meist kommen aber diese Narbenerscheinungen schon einige Monate, manchmal auch schon Wochen nach der Gallenblasenoperation unter dem Bilde des kompletten und inkompletten Verschlußikterus zur Beobachtung. Ohne erneuten Eingriff läßt sich meist die Natur dieses neuerlichen Hindernisses an den extrahepatischen Gallenwegen nicht klären. Es kann auch ohne Narbenbildung zu einem Tiefertreten eines übersehenen Gallensteins oder, was von manchen Seiten auch in Betracht gezogen wird (*Hicken, White* und *Corey, Weber*), zur Bildung neuer Gallensteine bei vikariierenden Erweiterungen des Choledochus gekommen sein. Solche Narbenbildungen, die zur Stenosierung der großen Gallengänge führen, können auch die Folge entzündlicher Prozesse am Choledochus sein (Choledochitis) oder von Entzündungsprozessen in der Umgebung der Gallenwege, die einen Narbenzug bewirken (Thrombosen, Perihepatitis, Pericholecystitis).

Hindernisse des Gallenflusses in den großen Gallenwegen können auch durch *Druck von außen her* durch maligne und benigne Geschwülste, z. B. Metastasenbildung durch Magen- oder Darmkarzinome, seltener durch direkte Kompression der Primärgeschwulst hervorgerufen sein. Am häufigsten kommt in dieser Hinsicht das *Pankreaskopfkarzinom* in Betracht, das zur Kompression der untersten Choledochuspartien an der Papilla Vateri und unweigerlich zu einem konstanten Stauungsikterus führt. Weniger häufig kommt dasselbe Symptombild durch das *Papillenkarzinom* zustande. Nicht selten führen Drüsenschwellungen, z. B. Lymphogranulomatose, aber auch akut entzündliche Drüsenschwellungen zum mechanischen Ikterus durch Verschluß der großen Gallenwege von außen. So konnte ich bei einem 14jährigen Kind, dessen Ikterus zunächst als hepatitisch aufgefaßt worden war, die Diagnose als mechanischen Ikterus klären, wobei die Operation eine unspezifische entzündliche Drüsenschwellung ergab, die durch Kompression auf den Choledochus den Ikterus verursacht hatte. In Fällen von Lymphogranulomatose kann die Diagnose vielfach durch den Erfolg der Therapie mit Rückgang der Drüsenschwellungen und dem Nachlassen des Ikterus geklärt werden. Kongenitale Anomalien der Gallenwege, vor allem völlige Atresie der Gallenwege, machen schon bei Neugeborenen, spätestens aber in der Kindheit, nicht zu übersehende Störungen (*Champeau* und *Pineau*).

Eine Möglichkeit der Entstehung eines extrahepatischen Verschlußikterus kann, wenn auch äußerst selten, in akuten oder subakuten entzündlichen Erscheinungen der Schleimhäute gesehen werden. Vor allem von französischen Autoren ist das Krankheitsbild der *Choledochitis* und im spezielleren Abschnitt des untersten Choledochusanteils der Odditis aufgestellt worden, die sich jedoch nur bei den speziellen Untersuchungen der Radiomanometrie oder der cholangiographischen Laparoskopie (*Royer*) verifizieren lassen, aber doch anscheinend häufiger vorkommen als vermutet wird. Jedoch wird es nach den anatomischen Gegebenheiten eher bei einer Odditis als bei einer Choledochitis zu dem ausgesprochenen Bild

# VII. Der extrahepatische Verschlußikterus

## A. Allgemeines

Das Symptomenbild des extrahepatischen Verschlußikterus also des mechanischen Ikterus, oder des extrahepatischen Ikterus, wie er von amerikanischen und skandinavischen Autoren (*Jankelson* und *Milner, Ducci Thorek* u a) genannt wird ist verursacht durch ein Hindernis im Verlauf der extrahepatischen Gallenwege

Dieses Hindernis kann durch *Gallensteine* hervorgerufen werden die in den allermeisten Fallen sich in der Gallenblase gebildet haben, durch Wanderung auf dem Wege uber den Ductus cysticus in den Choledochus gelangt sind und bei entsprechender Große nicht auf naturlichem Wege in das Duodenum abgegangen sind Bei der naturlichen Enge des Choledochus in der Antrumportion vor der Einmundung in die Papilla Vateri kommt es in diesen Fallen zur Steineinklemmung und zur rucklaufigen Stauung der Galle In manchen Fallen liegt der Stein aber nicht fest in seinem Bett, sondern es kann zeitweise zur Verschiebung der Steinlage, moglicherweise auch zu einer seitlichen Taschenbildung kommen Dies kann zu einer Art von Ventilmechanismus fuhren, so daß der Stein zu manchen Zeiten die Galle wieder durchlaßt wahrend er in anderen Zeiten wieder zu einem volligen Verschluß des Choledochus fuhrt Dadurch kommt ein Symptomenbild des *intermittierenden Verschlußikterus* zustande, das durchaus charakteristisch und zum mindesten fur die Diagnose weitgehend ausschlaggebend ist Solange Gallensteine nur in der Gallenblase liegen, kommt es bekanntlich zu keinem Ikterus, und selbst wenn Steine auf ihrer Wanderung in den Ductus cysticus gelangt sind kann kein Verschlußikterus auftreten Es kann fruhestens zu einem solchen kommen wenn *ein ubergroßer Stein sich an der Einmundung des Cysticus in den Choledochus* eingeklemmt hat und das Lumen des Choledochus verschließt Das kommt aber in den allermeisten Fallen nur temporar vor Auch mehr oder weniger große Gallensteine die sich nach vorausgegangener Stauung uber langere Zeit oberhalb des Abgangs des Cysticus bis in die Gegend des Hepaticus communis oder sogar hoher oben in den Abzweigungen des Ductus hepaticus gebildet haben fuhren kaum in dieser Lage schon zu einem Verschlußikterus Es kann aber zu einem solchen kommen wenn auch diese ins Wandern kommen und ebenfalls in der Choledochusenge steckenbleiben Dies kann z B nach Operationen von Gallensteinen vorkommen wenn große Steine im Hepaticus bei der Operation ubersehen wurden, was fur die Wichtigkeit cholangiographischer Kontrollen während und nach der Operation spricht (*Mallet Guy, Caroli, Albot*)

Ein mechanisches Hindernis kann auch ohne das Vorhandensein von Gallensteinen durch *Narbenbildung* entstehen Das haufigste Vorkommen solcher Narben kann im Anschluß an vorausgegangene Operationen beobachtet werden Die Angaben uber die Haufigkeit postoperativer Rest oder Rezidivbeschwerden schwanken nach den einzelnen Autoren sehr betrachtlich Die große Mehrzahl dieser Beschwerden ist sicherlich auf dyskinetische Storungen in den Gallenwegen zuruckzufuhren Aber es kommt auch hin und wieder wenn auch verhaltnismaßig seltener zu

postoperativem Narbenverschluß des Choledochus (*Catte*, *v. Haberer* u. a.). Ich sah einen Patienten, der 19 Jahre nach Cholecystektomie und Choledochotomie mit einem neuen Verschlußikterus zur Aufnahme kam und bei dem sich bei einer erneuten Operation als Ursache ein Choledochusverschluß durch einen derben Narbenzug von der früheren Operation her fand. Meist kommen aber diese Narbenerscheinungen schon einige Monate, manchmal auch schon Wochen nach der Gallenblasenoperation *unter dem Bilde des kompletten und inkompletten Verschlußikterus* zur Beobachtung. Ohne erneuten Eingriff läßt sich meist die Natur dieses neuerlichen Hindernisses an den extrahepatischen Gallenwegen nicht klären. Es kann auch ohne Narbenbildung zu einem Tieferwandern eines übersehenen Gallensteins oder, was von manchen Seiten auch in Betracht gezogen wird (*Hicken, White* und *Corry, Weber*), zur Bildung neuer Gallensteine bei vikariierenden Erweiterungen des Choledochus gekommen sein. Solche Narbenbildungen, die zur Stenosierung der großen Gallengänge führen, können auch die Folge entzündlicher Prozesse am Choledochus sein (Choledochitis) oder von Entzündungsprozessen in der Umgebung der Gallenwege, die einen Narbenzug bewirken (Thrombosen, Perihepatitis, Pericholecystitis).

Hindernisse des Gallenflusses in den großen Gallenwegen können auch durch *Druck von außen her* durch maligne und benigne Geschwülste, z. B. Metastasenbildung durch Magen- oder Darmkarzinome, seltener durch direkte Kompression der Primärgeschwulst hervorgerufen sein. Am häufigsten kommt in dieser Hinsicht das *Pankreaskopfkarzinom* in Betracht, das zur Kompression der untersten Choledochuspartien an der Papilla Vateri und unweigerlich zum konstanten Stauungsikterus führt. Weniger häufig kommt dasselbe Symptomenbild durch das *Papillenkarzinom* zustande. Nicht selten führen Drüsenschwellungen, z. B. Lymphogranulomatose, aber auch akut entzündliche Drüsenschwellungen zum mechanischen Ikterus durch Verschluß der großen Gallenwege von außen. So konnte ich bei einem 14jährigen Kind, dessen Ikterus zunächst als hepatitisch aufgefaßt worden war, die Diagnose als mechanischen Ikterus klären, wobei die Operation eine unspezifische entzündliche Drüsenschwellung ergab, die durch Kompression auf den Choledochus den Ikterus verursacht hatte. In Fällen von Lymphogranulomatose kann die Diagnose vielfach durch den Erfolg der Therapie mit Rückgang der Drüsen

Anoma

bei Ne

gen (*Champeau* und *Pineau*).

Eine Möglichkeit der Entstehung eines extrahepatischen Verschlußikterus kann, wenn auch äußerst selten, in akuten oder subakuten entzündlichen Erscheinungen der Schleimhäute gesehen werden. Vor allem von französischen Autoren ist das Krankheitsbild der *Choledochitis* und im spezielleren Abschnitt des untersten Choledochusanteils der Odditis aufgestellt worden, *die sich jedoch nur bei den* speziellen Untersuchungen der Radiomanometrie oder der cholangiographischen Laparoskopie (*Royer*) verifizieren lassen, aber doch anscheinend häufiger vorkommen als vermutet wird. Jedoch wird es nach den anatomischen Gegebenheiten eher bei einer Odditis als bei einer Choledochitis zu dem ausgesprochenen Bild

im Beginn wie im Verlauf einer akuten Hepatitis zu Schmerzattacken kommen kann die ganz den Charakter einer Steinkolik tragen aber nur durch plötzliche Kapseldehnung bei akuten Leberschwellungen hervorgerufen sind. In einem solchen Fall wird jedoch die übrige Diagnostik bald einwandfrei feststellen lassen daß eine hepatitische Form von Ikterus vorliegt und ein extrahepatischer Ikterus auszuschließen ist

Es kann aber nicht genug darauf hingewiesen werden daß der *Schmerz* kein absolut obligates Symptom für einen Verschluß der Gallenwege ist Nicht nur bei einem Verschluß durch Narbenbildung Tumoren oder von außen her die Gallenwege komprimierenden Schwellungen wie Drüsenschwellungen kommt es so gut wie nie zu Schmerzzuständen sondern auch bei Steinverschluß kann ein Schmerz in vielen Fällen fehlen *Zollinger* und *Kenorkin* fanden in 9% *McFee* in 15% *Gian Siracusa* und *Althausen* sogar in 40% ihrer Fälle von Verschluß durch Choledochusstein völlige Schmerzfreiheit Es ist also der Schmerz keineswegs ein führendes Symptom sein Vorhandensein oder Fehlen kann nie für sich entscheidend sein zum mindesten müssen noch weitere klinische Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden

Die *Leber* ist in solchen Fällen meist zumindest leicht vergrößert fühlbar und auch leicht druckempfindlich wenigstens wenn die Stauung schon einige Zeit bestanden hat In einzelnen Fällen kann die Vergrößerung schon erhebliche Grade angenommen haben Der Rand der Leber ist abgestumpft die Oberfläche glatt und ohne Einkerbungen Nur bei länger bestehenden Stauungszuständen oder immer wieder rezidivierenden Gelbsuchtsattacken kann es zu narbigen Einziehungen gekommen sein die einen Palpationsbefund ergeben der mich mehr groberen Höckerbildung der Leberoberfläche oder des Leberrandes aussieht und den Verdacht nahe legt daß es schon zu einer biliären Cirrhose gekommen ist Die *Milz* ist nur bei längerdauernden Entzündungserscheinungen vergrößert zu finden im Anfangsstadium einer akuten Stauung ist die Milz meist unbeteiligt

Der *Stuhl* wird bei einem totalen Verschluß der Gallenwege rasch acholisch und bleibt tonfarben bis der Verschluß sich wieder gelöst hat und Galle in das Duodenum übertritt Die ständige Kontrolle der Stuhlbeschaffenheit ist besonders wichtig und kann auch differentialdiagnostisch gegenüber dem Verhalten bei hepatitischem Ikterus bedeutungsvoll sein Im *Urin* ist Bilirubin stets in mehr oder weniger hohen Quantitäten vermehrt jedoch wird die Ehrlichsche und Schlesingersche Reaktion rasch negativ Durch das Fehlen von Galle im Darmkanal sistiert die Bildung von Stercobilinogen und Stercobilin Nur bei langdauernden Zuständen von Gallestauung kann es dann wieder zu geringem positivem Ausfall der Reaktionen kommen die durch Auftreten einer Urobilin und Urobilinogenausscheidung als Ausdruck der sekundären Parenchymschädigung bei langer Dauer der Stauung erklärt wird *(Baumgartel)* Auch die Gallensäureausscheidung im Urin ist infolge der Verlegung des natürlichen Abtransportweges über die Galle in den Darm vermehrt

Der *Ikterus* bei einem extrahepatischen Verschluß zeigt schon in dem Aussehen der Hautbeschaffenheit gewisse Gegensätze zu dem Verhalten bei einem hepatitischen Ikterus Zwar ist die Reihenfolge des Auftretens eines mechanischen Ikterus an den Schleimhäuten und den einzelnen Körperregionen dieselbe aber es zeigen

sich schon bald deutliche Unterschiede in dem Hautkolorit, die sich mit zunehmender Dauer der Gelbsucht *vermehren. Das Hautkolorit zeigt eine deutliche Tendenz* zur Beimengung grüner Farbtöne, man spricht von *Verdinikterus*, im Gegensatz zu der kanariengelben bis rot- oder gelbbraunen Schattierung des Rubinikterus bei dem hepatitischen Ikterus. Allerdings kann dies in den ersten Tagen des Auftretens eines Stauungsikterus noch nicht so ausgesprochen sein, daß es auf den ersten Blick entscheidend in die Augen fällt.

Der *Bilirubingehalt* des Blutserums steigt mit dem Moment des Verschlusses schon in den ersten Tagen stark an und kann maximale Werte erreichen. Liegt nur ein intermittierender Verschluß vor oder geht die Behinderung des Galleabflusses nur zögernd und allmählich vor sich, so kann auch der Bilirubinanstieg im Serum erst leicht sein und sich dann im Moment des totalen Verschlusses plötzlich verstärken. Die Reaktion des Bilirubins im Serum nach *Hymans v. d. Bergh* ist eine direkte. In manchen Fällen von Verschlußikterus, besonders bei Neoplasmen wurde von *Larsen*, *Evans* und *Watson* auch *Biliverdin* im Blutserum gefunden. Von den amerikanischen Autoren wurde dieses Auftreten von Biliverdin als sekundäre Erscheinung infolge Schädigung des Lebergewebes angesehen. Abgesehen von der schwierigen Technik seiner Feststellung hat also der Nachweis von Biliverdin praktisch keine besondere Bedeutung, da die sekundäre Gewebsschädigung leichter mit anderen Methoden nachweisbar ist.

Im *Funktionsbild* äußert sich der akute Verschlußikterus darin, daß die Funktionsprüfungen, die eine Schädigung des Leberparenchyms anzeigen, völlig negativ ausfallen. Es gilt als charakteristisch, daß sämtliche Labilitätsproben und auch die Belastungsproben normal ausfallen. Entscheidend ist jedoch das Verhalten der alkalischen Phosphatase und des Cholesterins. Die alkalische Phosphatase hat sich für die Diagnose eines Verschlußikterus als besonders wertvoll erwiesen. Sie zeigt schon in kurzer Zeit einen pathologischen Anstieg entsprechend der Rückstauung der Galle auf. Sind die Labilitätsteste normal, aber die alkalischen Phosphatasen erhöht, so wird die Annahme eines mechanischen Ikterus weitgehend wahrscheinlich, sprechen auch die klinischen Befunde in dieser Richtung, so kann die Diagnose so gut wie gesichert gelten. Von *Koller*, *Rosenmund* und *Zuppinger* liegen Beobachtungen an 1400 Fällen vor, die die Bedeutung der alkalischen Phosphatase bei Cholecystitis, Cholelithiasis und Cholangitis hervorheben. *Kirberger* und *Martini* halten dauernd erhöhte Werte über 30 King-Armstrong-Einheiten für einen Verschlußikterus beweisend. Nach den Beobachtungen meiner Klinik (*Simmer*) treffen diese Zahlen zu, wenn die Parenchymproben negativ bleiben, über die Einschränkungen s. S. 37. Im allgemeinen steigen aber die Phosphatasewerte mit dem Weiterbestehen eines Verschlusses immer höher an, bis auf Werte von 70 Einheiten und darüber. Dieser Anstieg bei Wiederholung in mehrtägigem Abstand ist so charakteristisch, daß ihm noch eine größere Bedeutung als Einzelwerten zukommt. Als Zeichen der Gallestauung kommt es weiterhin zu einem mehr oder weniger hohen Anstieg des Cholesterins im Blute, wobei das Esterverhältnis nicht geändert wird.

Das *Bluteiweißbild* zeigt im allgemeinen keine im Sinne einer differentialdiagnostischen Bewertung ausschlaggebenden Resultate. Es kommt zwar in einer Reihe

von Fallen zu einer $\beta$ Globulin Vermehrung die aber meist nicht d e auch bei son stigen mit Ikterus einhergehenden Leberschadigungen vorkommenden Veranderungen uberschreitet *Popper* u Mitarb finden bei cholangitischer Genese eine Vermehrung der $\alpha$ und $\beta$ Globuline wie allgemein bei entzundl chen Prozessen wahrend sie bei Stein und Tumorverschluß der Gallenwege eine durchschn ttlich starkere $\beta$ Globulin Vermehrung feststellten *Walz* und *Rasbach* fanden bei einer kleinen Zahl von Fallen unterschiedliche Veranderungen d sie differentialdiagnostisch bezuglich der Hohe des Verschlusses bewerten wollen Bei einem oberen Verschluß der Gallenwege finden sie keine $\beta$ Globul n Vermehrung bei einem unteren Verschluß also in der Gegend der Papill i Vateri dagegen eine starke Vermehrung des $\beta$-*Globulins was sie auf eine Sekretst u , des Pankreas beziehen* Die Ursache des Verschlusses ist nach ihnen jedoch ohne Einfluß auf die Gestalt des Bluteiweißbildes

In der Klinik ist das gegenseitige Verhaltnis des *I en* und *Kupfer*gehaltes des Blutes diagnostisch wichtig fur den Praktiker sin l d e methodischen Schwierigkeiten der Bestimmung allerdings so groß daß s e zunachst auf die Klinik beschrankt bleiben Bei reinem Verschluß Ikterus ist ein normaler Quotient charakteristisch Ausnahmen von dieser Regel finden sich nur wenn bei einem Verschluß ikterus sch on eine erhebliche Parenchymschadigung h nzugetreten ist (*But engeiger* und *Lange*)

Dieses klinische und funktionsmaß ge Bild der ext ihepat schen Gallestauung *bleibt im Prinzip so lange bestehen bis d irch spontane oder operative Losung des* Verschlusses der mechanisch entstandene Ikterus v eder abklingt Bleibt jedoch das Hindernis in den Gallenwegen langere Zeit bestehen o ler treten immer wieder rezidivierend Gallestauungen auf so kommt e zi sek n en Schadigungen des Leberparenchyms Der Zeitpunkt des Auftret ns ein r solc en Kompl kation ist verschieden je nach dem Grad der Stauung konnen sic sch n nach 8—14 Tagen in anderen Fallen erst nach 3—4 Wochen Funktionsstorungen der Leber einstellen Bei entzundlichen Prozessen in den Gallenwegen zumal mit Fortschreiten cholangitischer oder cholangiolitischer Beteiligung kann es auffallend rasch zum Ubertritt auf das Leberparenchym kommen

## C Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose kann an Hand des klinischen Befundes ohne weiteres klar liegen Ist aus der Anamnese bekannt daß schon geraume Zeit vorher Gallenkoliken aufgetreten waren vielleicht schon zeitweise mit ephemeren ikterischen Perioden und ist vollends durch eine fruhere Rontgenuntersuchung der Gallenblase mit B liselektan oder Biligrafin bzw Telepaque das Vorhandensein von Gallensteinen nachgewiesen so ist es im hochsten Grade wahrscheinlich daß einer dieser Steine gewandert ist und eine Verlegung der Gallenwege herbeigefuhrt hat Schon schwieriger ist es wenn wohl Koliken aufgetreten sind aber noch keine Steine sicher bekannt sind und ebenso wenn auch ch langit sche Fieberzustande beobachtet worden sind und s ch die *Frage erhebt ob es sich um e ne extrahepatische* oder eine intrahepatische Gallenstauung handelt Da es zudem auch wie schon

oben betont wurde, gar nicht zu irgendwelchen Schmerzzuständen zu kommen braucht, ist aus der Farbtönung des Ikterus und der Tatsache der Acholie des Stuhles noch keineswegs die sichere Diagnose zu stellen

Zieht man nun die beschriebenen Änderungen der Funktionsproben zur Prüfung der Differentialdiagnose hinzu, so sind diese vielfach im ersten Beginn typisch und ohne weiteres zu verwerten Sie werden aber immer unbestimmter, je länger die Stauung anhält, und sind vielfach nicht mit der erforderlichen Sicherheit zu verwerten, wenn es sich um Mischzustände handelt Finden sich alle Parenchymproben ein wandfrei und nur eine stetig steigende alkalische Phospatase positiv, so ist kein Zweifel möglich, aber da vielfach die Patienten erst dann zur Untersuchung kommen, wenn schon ein langer dauernder Ikterus besteht, der nicht weichen will, so liegen in solchen Fällen selten noch reine Verhältnisse vor Selbst eine Verwechslung mit einer akuten Hepatitis kann vorkommen, zumal wenn es sich um jüngere Menschen, auch vielleicht Kinder, handelt, bei denen nicht an die Möglichkeit eines extrahepatischen Verschlusses gedacht wird Ich erinnere an den auf S 199 geschilderten Fall eines erst 14jährigen Mädchens, das auf einer Kinderstation lange Wochen als akute Hepatitis lag Ich konnte einen 15jährigen jungen Patienten beobachten, der ebenfalls von seinem Hausarzt als akute Hepatitis eingewiesen wurde, sich aber als extrahepatischer Verschlußikterus mit Hunderten von kleinen Steinen in den Gallenwegen entpuppte (s S 206)

In solchen Fällen, in denen der klinische Befund und der Ausfall der Leberfunktionsprüfungen keine einwandfreie Klärung bringen, treten die bioptischen Methoden in ihr Recht

Die *Laparoskopie* kann einen so eindeutigen Befund aufdecken, daß alle Zweifel behoben werden Man findet in solchen Fällen eine gestaute vergrößerte Leber, wobei meist beide Lappen gleichmäßig beteiligt sind Dabei kann die Oberfläche der Leber noch durchaus glatt sein und keine Einziehungen aufweisen Charakteristisch ist aber die grüne, bräunlich grüne, bei längerem Bestehen auch graugrüne oder wenigstens schmutzig dunkelgrüne Farbtönung der Leber In seltenen Fällen kann durch subkapsuläre, meist mikroskopische Blutungen oder durch diffuse Überfüllung der an der Oberfläche gelegenen Kapillaren eine eigentümlich gescheckte Färbung mit Farbmischungen von grün, rot und rotbraun ja auch violetten Tönen entstehen, wie ich es beobachten konnte Höckerungen oder auch stärkere Einziehungen kommen bei dem reinen extrahepatischen Verschlußikterus nur vor, wenn schon rezidivierende Stauungszustände vorausgegangen sind und schon ein Anfangsstadium einer biliären Cirrhose besteht, wie es im Vollbild des laparoskopischen Befundes auf S 152 geschildert wird Eine besondere Bedeutung kommt jedoch neben dem Aussehen der Leber dem Verhalten der Gallenblase zu Eine pralle Füllung der Gallenblase bis zum ausgesprochenen Hydrops kann nicht nur von einem Cysticusverschluß herrühren, denn dieser macht keinen Ikterus, sondern muß auf einer Stauung der tiefergelegenen Abschnitte der Gallenwege beruhen In besonders günstig gelagerten Fällen kann man auch neben der Gallenblase und am unteren Leberrand den gestauten Choledochus zu Gesicht bekommen, wenn gleich dies relativ selten möglich ist Allerdings kann man gelegentlich mit einem Mandrin wie er zur Cholangiographie benutzt wird, den unteren rechten Leberrand

hochheben und dann einen Blick auf den Choledochus gewinnen Über die Art des Hindernisses ist laparoskopisch keine Klärung zu erreichen Ob es sich um Steine handelt oder ob Entzündungsprozesse vorliegen oder ob ein Karzinom in Betracht kommt ist mit der Laparoskopie allein nicht zu klären und auch der Sitz der Störung ist nur mit einer gewissen Annäherung zu deuten Manchmal aber doch verhältnismäßig selten lassen Vorwölbungen aus den Konturen der Gallenblase das Vorhandensein von Steinen ahnen häufig [illegible] Karzinomknoten an der Gallenblase selbst die maligne Natur auf oder [illegible] in der Pankreasgegend eine Vorwölbung erkennen die den Verdacht [illegible] Karzinom nahelegt

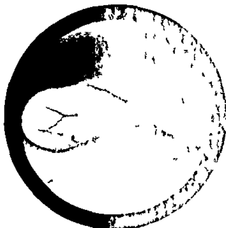


Abb 44 [illegible] Oberfläche [illegible] vor [illegible] klinische [illegible] Stenose im Sinne einer Choledochiti[s]

Auch ausgedehnte Verwachsungen der Gallenblasen[illegible] und mit Verbackensein des ganzen Gallenblasenbettes mit der Leber und ihrem Rand können die Vermutung auf eine cholecystitisch cholangitische Genese des Prozesses aufkommen lassen Im großen ganzen aber gibt die laparoskopische Sicht in dieser Richtung nur gewisse Verdachtsmomente Die nähere Analyse kann nur mit Hilfe der direkten Cholangiographie erfolgen die dann in Betracht kommt wenn die übrigen klinischen Befunde und Untersuchungsmethoden im Stich gelassen haben Über diese wird unten berichtet werden

Ein typisches Bild eines extrahepatischen Stauungsikterus gibt obige Abb 44

K. Fl ♂, 33 J Ungefähr 4 Wochen vor der Aufnahme Fieber bis zu 40° 2 Tage nachher leichte Gelbfärbung 9 Tage vorher Schmerzanfall im linken Oberbauch und zunehmender Ikterus Früher nie Beschwerden Klinikaufnahme am 9 Juni 1952 Befund Starker Ikterus Leber bis 2 Querfinger vergrößert mit Druckempfindlichkeit des ganzen rechten Leberrandes Fieber um 39 auf Supracillin rasch fieberfrei Bilirubin 9,5 mg%

Gallenblase ragt ... und die ... bar Es ... die fortge... l ... Unel enleiten auf D Milz war ... dieser ... aufwies

Die histologische Untersuchung des Leberzylinders ... kennen Die periportalen Felder sind geringgradig ... Infiltrate aus Fibrocyten und Lymphocyten und deutlich ... auf De Kapillaren sind erweitert sie enthalten ... der Leberzellen ist wolkig die Kerne lassen sich ... weist Vakuolen auf Diffus sieht man reichlich Galle ... Sternzellen sind stark vermehrt und gesch... Struktur ut zu er... entzündliche ... Bindegewebes ... Protoplasma ... Leberzellen ... Kupffer ... elmaßige

Abb 45 Verschlußikter...

mittel bis grobtropfige Verfettung der Le... nur eine feintropfige Verfettung auf ... Sternzellen wiesen

Der Pathologe nahm danach eine chroni... (Dr Hetenka) ... skopische Bild mehr fur einen Verschlußikterus ... das makro... es sich um eine intrahepatische oder eine extrahepatische ... der Leber Ob... blieben jedoch wurde auf Grund dieser Überlegungen ... mußte offen... schlagen Die ... Eingriff vorge... der Probelapar... Darstellung der Gallenblase Bei bis erbsengroß ... kleinen senfkorn... dernis im Choledochus und Hepaticus zu finden Der Patient erholte sich gut der Ikterus ging zwar zuruck klang aber nach der Cholecystektomie ... völlig ab Auch in den folgenden Jahren kam es immer wieder zu leichten ... die im Sinne einer Cholangitis mit Col... 1954 war der Bilirubinsp... die alkalische Phosphatas... retention von 8% nach 4...

Es handelt sich also in diesem Fall um eine Mischung von Gallensteinbildung chronischer Cholangitis mit den sekundaren Erscheinungen einer chronischen Cholangiohepatitis

Die Bilder des extrahepatischen Verschlußikterus bei malignen Prozessen an den Gallenwegen und bei Pankreaskopfkarzinom werden in dem Abschnitt über die zirkumskripten Lebererkrankungen besprochen

In den meisten Fällen kann man mit der beschriebenen diagnostischen Technik sei es mit der Klinik und der Funktionsprüfung, sei es auch mit der Laparoskopie zu einer genügenden Klärung des Befundes kommen und danach die Entscheidung über die Art des therapeutischen Vorgehens treffen Es kommen jedoch auch Fälle vor, bei denen sich die Untersuchung der Gallenwege mit der direkten Cholangiographie empfiehlt, vor allem, wenn die orale oder intravenöse Röntgenfüllung im Stich gelassen hat In der Chirurgie hat sich allenthalben, vor allem von französischen Autoren (*Mallet-Guy, Caroli* u a.) inauguriert, die Notwendigkeit einer präoperativen Kontrolle durch direkte Cholangiographie auf dem Operationstisch bei eröffneter Gallenblase durchgesetzt, um einen genügenden Überblick über die zu erwartenden pathologischen Veränderungen zu erlangen Wir können eine solche direkte Cholangiographie nach dem Vorgehen von *Royer* auch im Verlauf einer Laparoskopie vornehmen Dabei wird unter Sicht des Auges die Gallenblase punktiert und möglichst weitgehend entleert, wobei die Galle der Gallenblase direkt untersucht werden kann (chemisch und bakteriologisch) Dann wird ein Kontrastmittel in Mengen von 40—80 ccm, je nach dem Füllungswiderstand durch die Gallenblase in die Gallenwege instilliert In anschließenden Serienaufnahmen bei entsprechender Lageveränderung kann man auf diese Weise nicht nur die Gallenblase selbst zur Darstellung bringen, sondern auch meist in selten schöner Weise die größeren bis mittelgroßen Gallengänge in der Leber, vor allem aber auch den Choledochus in seinem Verlauf bis ins Duodenum Am Schluß der Untersuchung wird durch dieselbe noch liegende Kanüle der Hauptteil des Kontrastmittels wieder aspiriert, anschließend 1 ccm Supracillin in die Blase gegeben und beim Herausziehen der Kanüle die Einstichstelle noch mit Supracillin überspült Im allgemeinen wird der Eingriff anstandslos vertragen Das Wichtigste ist, daß durch die Stichstelle keine Galle zurückläuft und in den Bauchraum gelangt, was zu einem mehr oder weniger heftigen Reizzustand in der ganzen rechten Oberbauchgegend führen kann Nicht immer läßt sich eine solche Cholangiographie durchführen, wenn nämlich die Gallenblase durch Leber oder Netz versteckt, unsichtbar bleibt oder starke Adhäsionen die Sicht unmöglich machen Jedoch kann man in solchen Fällen mit einem besonderen Metallheber das Netz verschieben oder die Leber so hochkanten, daß man doch die Gallenblase zur Punktion erreichen kann

Was mit einer solchen direkten Cholangiographie zu erreichen ist, zeigt Abb 46 Das Bild zeigt zunächst das Vorhandensein eines großen Steines im Gallenblasenhals darüber hinaus haben sich aber auch der Choledochus bis zur Einmündung in das Duodenum sowie das Duodenum selbst dargestellt und auch die intrahepatischen Gallenwege lassen sich ziemlich weit verfolgen Die Operation bestätigte den Befund eines großen Steines im Gallenblasenhals

Mit dieser Methode ist es in Zweifelsfällen möglich ohne operativen Eingriff zu einer weiteren Klärung zu kommen Es läßt sich nicht nur, wie bei dem be

schriebenen Fall eine sichere Steindiagnose erharten sondern es lassen sich auch dyskinetische Storungen Veranderungen durch Tumoren oder Kompressionen durch von außen einwirkende Storungen wahrscheinlich machen



Abb 48 Laparoskopische Cholang ograph e Großer Ste n m Gallenl lasenhals (operat v be staugt) Darstellung der intrahepatisd en Gallenwege und le Choledochus der verfolgt werden kann b s zur Einmundung in das Duodenum das ebenfalls d rgestellt ist

Trotz dieser Vorteile muß man aber bedenken daß die Punkt on der Gallen blase — auch wenn die Punktion durch das umgebende Lebergewebe erfolgt — immer die n cht unerhebliche Gefahr des Auftretens einer galligen Peritonitis mit s ch bringt D e Untersuchung sollte daher nur vorgenommen werden wenn beson dere Umstande sie unumganglich notwend g machen

## D. Die Therapie des extrahepatischen Verschlußikterus

Ist die Diagnose eines extrahepatischen Verschlußikterus gesichert, so ist damit auch die Art des therapeutischen Vorgehens gegeben. Von einer weiteren inneren Therapie ist keine Heilung zu erwarten. Es muß unbedingt chirurgisch vorgegangen werden, um das betreffende Hindernis zu beseitigen, das den Verschluß herbeigeführt hat. Es ist damit keinerlei Zeit zu verlieren, denn bekanntlich kann ein weiteres Zuwarten durch das Anhalten der Gallenstauung und das Hinzukommen zusätzlicher Parenchymschädigung oder Entzündung den Zustand rasch verschlimmern und die Gefahren eines chirurgischen Eingreifens beträchtlich erhöhen.

Die Angaben über die erlaubten Wartezeiten vom Beginn eines Verschlußikterus bis zum Zeitpunkt der Operation schwanken von 10 Tagen bis 5 Wochen. Im allgemeinen soll man nicht länger als 3—4 Wochen warten, wenn ein sicherer Verschlußikterus festgestellt ist, der Ikterus bestehenbleibt oder immer wieder rezidiviert und keine Neigung zum spontanen Rückgang zeigt. Nicht selten allerdings kommen solche Fälle erst nach wochenlangem Bestehen in die Klinik, dann muß die Diagnostik auf dem schnellsten Wege zum Ziele gebracht werden, um die Aussichten eines operativen Eingriffs noch günstig gestalten zu können.

Beim Steinverschluß im Choledochus hält *von Bergmann* eine aktive interne Therapie mit täglichen Duodenalspülungen mit 200—300 ccm 10—20proz. Magnesiumsulfatlösung für angezeigt, nachdem 20—30 Min. vorher $^1/_2$—$^3/_4$ mg Scopolamin und ebenfalls 20 Min. vorher von Pituitrin, Pituglandol oder Hypophysin eine, bei guter Verträglichkeit auch zwei Ampullen injiziert worden waren. Durch diese aktive Methode der Steinaustreibung in das Duodenum soll nach *v. Bergmann* in manchen Fällen ein Erfolg zu erzielen sein, jedoch kann dies nur in Frage kommen, wenn es sich um einen einzelnen Stein oder zum mindesten um Steine handelt, die so klein sind, daß sie durch die Enge der Vaterschen Papille durchtreten können und sich noch nicht eingeklemmt haben. In den allermeisten Fällen handelt es sich aber um multiple Steine. Wenn es also auch dadurch gelingen kann, einen solchen Stein zum Abgang zu bringen, so ist doch damit zu rechnen, daß der nachkommende Stein dasselbe Hindernis herbeiführt. Insofern ist nichts gewonnen und eine Operation nur aufgeschoben, es sei denn, daß man das Intervall abwarten will.

In sehr vielen Fällen ist jedoch die Steingenese nicht sicherzustellen, sondern es sind nur Vermutungen über das betreffende Hindernis möglich. Auch wenn es sich um einen malignen Tumor handelt und damit eine endgültige Besserung nicht zu erzielen ist, ist doch meist eine Palliativoperation am Platze, die die Umleitung der Galle auf dem Wege über Choledochus oder Gallenblase in das Duodenum oder den Magen besorgt, damit die akute Gallestauung beseitigt und dem Kranken eine gewisse Erholungszeit bietet, wenn sich auch das Ende nicht aufhalten läßt.

Eine vorübergehende interne Therapie im Sinne eines Leberschutzes kommt für kurze Zeit vor der Operation nur bei solchen Fällen in Betracht, bei denen sich schon eine beträchtliche sekundäre Leberparenchymschädigung eingestellt hat. Aber auch diese, den allgemeinen internen therapeutischen Grundsätzen entsprechende Therapie darf nur so lange durchgeführt werden, bis die Aussichten für ein

Gelingen des operativen Eingriffs geboten sind Von chir ... der Seite ... der Vorbereitung zur Operation ein besonderes Augenmerk ge... V Br... hält z B eine eingehende Vorbehandlung mit Entl... d ... D... beneselung des Duodenums mit 5proz Traubenzucker ... bis zu ... 24 Stunden uber viele Tage bis zum Eintritt der Op... ... lich. Daß naturlich auch nach der Operation ein ent... Leb... gen muß ist selbstverstandlich

# VIII. Der hamolytische I...

## A Der kongenitale hamoly... ...r

Wenn wir in der Praxis Kranke mit einer ... zu untersuchen haben so handelt es sich ... viele ... akuten Hepatitis oder um chronische Hepat... ... Aufflammen des entzundlichen Zustandes ... die genaue Erhebung der Vorgeschichte ... ist in deren Anschluß die neuerlichen ... Kranken ... fuhrten Es kann in einzelnen Fallen zu einer ... men sein die als Restbefund einer chron... parenchymstorungen oder auch ganz ohn... (s Abschn Chronische Hepatitis) Eine solche ... kann aber auch auf ganz andere Ursachen zuruckgel... Erkrankung der Milz und der blutbildenden Organe wobei d e Lel... Hintergrund steht — das Krankheitsbild des hamolytischen Ikterus Wenn auch damit das Krankheitsbild eindeutig in die Gruppe der Blutkrankheiten einzureihen ist muß es doch in diesem Rahmen wenn auch nur kurz besprochen werden Der Praktiker kommt nicht allzu selten mit ihm in Beruhrung Auf Grund des Symptoms Gelbsucht wird der hamolytische Ikterus des ofteren falschlicherweise als Lebererkrankung behandelt Bei der Art der Erkrankung kann dies nicht zum Ziele fuhren Es bleibt also wichtig das Krankheitsbild zu kennen und differentialdiagnostisch in Erwagung zu ziehen

Im Jahre 1900 teilte *Minkowski* erstmals auf dem Kongreß der deutschen Gesellschaft fur innere Medizin in Wiesbaden 8 Falle mit einem Krankheitsbild mit das er „eine hereditare unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion nannte und damit von anderen Gelbsuchtsformen abtrennte Erst 1907 wurde durch *Chauffard* die Erkrankung als Blutkrankheit erkannt nachdem er bei dieser Krankheit eine Verminderung der Erythrocytenresistenz (fragilite globulaire) und Mikrocytose festgestellt hatte *Alder* und *Naegeli* stellten 1918 fest daß die Mikrocyten nicht nur in einer Ebene klein sind, sondern auch ein unverhaltnismaßig großes Volumen

aufweisen, also, wie sie sie nannten, *Mikrospharocyten* darstellen Heute faßt man die Veranderung des Blutbildes unter dem Begriff der *Kugelzellenanamie* zusammen Schon *Minkowski* betonte das hereditare Vorkommen der Erkrankung In der Tat ist das familiare Vorkommen des hamolytischen Ikterus ein differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal Die Frage des *erworbenen hamolytischen Ikterus soll* anhangsweise erortert werden

## Die Klinik des hamolytischen Ikterus

Die *Vorgeschichte* weist schon beim akuten *Auftreten ein wechselndes Bild auf* Viele, aber nicht alle Kranke klagen uber das gelbe Aussehen, das ihnen im Spiegel aufgefallen ist oder auf das sie ihre Umgebung aufmerksam gemacht hat Dabei ist es den meisten von ihnen bekannt, daß sie von Jugend auf entweder konstant leicht gelblich ausgesehen haben oder aber, daß die Gelbsucht einem starken Wechsel ausgesetzt war, daß sie nur von Zeit zu Zeit gelb *waren, zu andern Zeiten* aber normale Hautfarbe aufwiesen Dabei fehlt Hautjucken, auch bei starkeren Graden von Ikterus, und von weißen oder tonfarbigen Stuhlen ist ihnen nichts bekannt Manche Kranke klagen in den Zeiten der Gelbsuchtsattacken uber eine vermehrte Mudigkeit, Schlappheit und Leistungsnachlaß, andere aber empfinden keinerlei Storung ihres Allgemeinbefindens Sie sind in ihrer Leistungsfahigkeit in keiner Weise behindert und werden nur von ihren Mitarbeitern auf das gelbe Aussehen aufmerksam gemacht

Ein anderer Teil der Kranken klagt dagegen uber die subjektiven Beschwerden der mehr oder minder hochgradigen Anamie, wie Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Herzklopfen und Atembeschwerden bei den geringsten Anstrengungen Manchmal kommt es zu Kollapserscheinungen oder auch zu intensiven Schwachezustanden, so daß Bettruhe eingehalten werden muß Diese Patienten sehen mehr *blaß als gelb aus, wahrend die vorgehend geschilderten außer* der Gelbsucht auch in nichtikterischen Phasen eine normale Farbe der Schleimhaute aufweisen konnen Aber auch diese anamischen Kranken weisen meist eine leicht gelbliche Tingierung der Skleren auf und geben auch bei naherer Befragung an, daß sie von Zeit zu Zeit Gelbsucht hatten Naturlich kommen auch wieder Falle vor, *die beide Formen vereinigen und gerade in den Zeiten der* Exazerbation des Ikterus deutlich abblassen und dann ein ausgesprochen zitronengelbes Kolorit aufweisen

Diese Falle stellen den Übergang dar zu den Fallen, in denen hamolytische Krisen auftreten Es kommt dabei zu plotzlich auftretenden sturmischen Erscheinungen *mit einem schweren* Krankheitsbild, meist zunehmender Blasse, ansteigendem Ikterus, manchmal mit hohem Fieber und ausgesprochener Prostration Solche Falle machen nicht selten den Eindruck einer akuten septischen Erkrankung, die bedrohliche Ausmaße annimmt

Seltener klagen die Kranken uber Vollegefuhl und Druck im linken Oberbauch infolge der Milzvergroßerung Dann muß die Milz schon erhebliche Ausmaße angenommen haben Allerdings kann auch schon eine kleinere Milz infolge Perisplenitis zu Schmerzen, besonders bei der Atmung, fuhren Im spateren Verlauf

der Krankheit können auch echte Gallenkoliken auftreten oder ein steter Druck in der rechten Oberbauchgegend wie bei der Cholelithiasis bestehen.

Der *klinische Befund* ist in den ausgesprochenen Fällen durch das Zusammentreffen von Ikterus, Milztumor und Anämie gekennzeichnet. Aber alle diese Symptome sind wechselnd und inkonstant und können der Diagnosestellung auf diese Weise nicht selten erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Wie schon oben erwähnt wurde, ist der *Ikterus* vielfach wechselnd. Es können auch lange Perioden ohne Gelbsucht bestehen. Tritt dann die Gelbsucht wieder auf, so entsteht der Eindruck einer neuen akuten Erkrankung, die dann bei oberflächlicher Untersuchung als akute Hepatitis gedeutet wird. Nur bei eindringlicher Befragung ist dann zu ermitteln, daß die Kranken in ihrem früheren Leben schon hin und wieder Gelbsucht gehabt haben. Gelegentlich hört man dann auch, daß Geschwister oder Eltern auch zu zeitweisen Gelbsuchtsperioden neigen. Manchmal ist nur eine Andeutung einer ikterischen Verfärbung der Skleren zu erkennen, und der latente Ikterus läßt sich in solchen Fällen nur durch eine deutliche Erhöhung des Bilirubingehalts des Serums feststellen. Das Bilirubin beim hämolytischen Ikterus weist stets die indirekte Reaktion nach *Hymans v. d. Bergh* auf, auch wenn die Werte stärkere Grade annehmen, weil es nicht hepatogen, sondern hämatogen entstanden ist. Dieses Bilirubin *ist nicht harnfähig und geht nicht in den Urin über. Der Urin wird infolge*dessen nicht bierbraun wie bei einer Lebererkrankung, sondern weist nur wegen des Stercobilin- und Uroerythringehaltes eine rotbraune Farbe auf, wenn es sich um höhere Grade von Ikterus handelt. Die *Stühle* lag.. werden dunkel gefärbt, da die Galle eine Pleiochromie aufweist und starke Konzentrationen von Gallenfarbstoffen mit dem Stuhl entleert werden. Die *Hautfarbe* erfährt..ng wechselt mit dem Grad der bestehenden Anämie von einem zitroner..arbe..n Hellgelb bis zu dunkleren braungelben Tönen. Es kommt nicht zu dem ... Rubinikterus der akuten Hepatitis und auch bei längerer Dauer des Ikterus nicht zu den grünlichen Farbtönen des Verschlußikterus, da das Bilirubin des hämolytischen Ikterus nicht zur Oxydation neigt. Daher beobachtet man auch bei laparoskopischer Betrachtung keine Grünfärbung der Leberoberfläche.

Auch die *Milzvergrößerung* ist erheblichen Schwankungen unterworfen. Sie ist nicht in allen Fällen nachweisbar; die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10 und 30%, in denen ein Milztumor vermißt wird. In Zeiten, in denen kein Ikterus besteht, kann auch die Milz klein bleiben, während sie sich im allgemeinen mit zunehmendem Ikterus vergrößert und bei hämolytischen Krisen besonders groß wird. Auch mit zunehmendem Lebensalter der Patienten zeigt sich ein immer deutlicheres Hervortreten der Milzschwellung. Sie kann in Ausnahmefällen den Grad einer Leukämiemilz annehmen. Die Konsistenz der Milz ist fest und läßt den eingekerbten Rand erkennen, eine Druckempfindlichkeit besteht im allgemeinen nicht, es sei denn, daß perisplenitische Entzündungsvorgänge hinzutreten.

Die *Leber* tritt an Größe hinter der Milz zurück, ist aber in vielen Fällen vergrößert fühlbar. Dabei fühlen sich sowohl die Oberfläche wie der Leberrand glatt an und zeigen keinerlei Einkerbungen. Die Konsistenz ist leicht vermehrt. Es kann aber auch sein, daß die Leber gar nicht palpabel ist, in anderen Fällen jedoch den Eindruck einer Stauungsleber macht. Die Labilitätsproben im Blute, das Blutweißbild

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hamolytischen Ikterus immer negativ aus ein Beweis dafur daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt Die Laparoskopie ergibt ebenfalls keinen Anhalt fur eine Lebererkrankung die Leberoberflache ist glatt mit Ausnahme einer moglichen Vergroßerung findet sich keine Besonderheit Dagegen ist die Vergroßerung der Milz vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhasionen nach dem Netz zu erkennen Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur Dagegen laßt sich in der Peripherie des Leberlappchens braunes Pigment nachweisen das die Eisenreaktion ergibt als Zeichen einer *Hamosiderose*

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das *Blut* Zwar sind die Veranderungen des Hb Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden Man findet Zahlen an der unteren Grenze der Norm oder auch nur leicht erniedrigte Werte dabei halt sich der Farbeindex nahezu um 1 *Treten starkerer Ikterus oder sogar hamolytische* Krisen auf dann konnen auch beide Werte erniedrigt ausfallen aber auffallender weise niemals so stark wie bei andersartigen schweren Anamien Es geht daraus hervor daß das Knochenmark beim hamolytischen Ikterus noch immer so gut regenerationsfahig bleibt daß auch schwere Storungen noch gut kompensiert werden konnen Dies zeigt sich auch daran daß bei diesem Krankheitsbild die Retikulocyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen konnen In jedem einigermaßen starker ausgepragten Falle besonders aber in den Zeiten der hamolytischen Krisen finden sich bei Vitalfarbung der Erythrocyten viele vital *granulierte rote Blutkorperchen mit fadenformigen Netzfiguren* und *Jollykorperchen* Bei schwersten Zustanden konnen auch sturmische Regenerationserscheinungen mit *Auftreten von Normoblasten beobachtet werden bei nur leichten Fallen dagegen* fehlen die meisten dieser Erscheinungen Diese hematies granuleuses wurden erstmals von *Chauffard* 1907 beschrieben

Im Blutausstrich fallen mehr oder weniger große Unterschiede der Große der Erythrocyten auf Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten* die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers beruhen Ich fand sie *in meinen Fallen in Prozentzahlen von 2—41%* Es sind die eigentlichen Kugelzellen die der Krankheit den Namen Kugelzellanamie gaben In der *Price Jones schen Kurve zeigt sich dementsprechend* bei dem hamolytischen Ikterus eine Linksverschiebung mit einem mittleren Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 $\mu$ Da beim hamolytischen Ikterus auch vergroßerte Erythrocyten vorkommen konnen bleibt die *Price Jones*sche Kurve nicht immer beweisend da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren konnen

Solche wechselnde Befunde konnen auch bei einem weiteren als charakteristisch angesehenen Symptom der *Resisten verminderung der Erythrocyten beobachtet* werden Die normale Resistenz gegenuber hypotonischen Kochsalzlosungen die zwischen beginnender Hamolyse bei 0 45% und kompletter Hamolyse bei 0 34% liegt ist bei den Erythrocyten des hamolytischen Ikterus wie ich seinerzeit feststellte in Abhangigkeit von den Prozentzahlen der Mikrospharocyten vermindert

auf Werte die zwischen 0 48 und 0 78 schwanken können Auch die untere Grenze der Resistenz die der totalen Hamolyse entspricht kann heraufgesetzt sein auf 0 4% in einem besonderen Fall meiner Beobachtung sogar bis 0 48% Nun kommt es aber nicht bei allen Fällen zu einer solchen Resistenzverminderung *Gansslen* schatzt daß 10% der Falle sie vermissen lassen Nach meinen uber 35jahrigen Erfahrungen die auf einem besonderen Interesse an den Resistenzverhaltnissen beim amolytischen Ikterus beruhen glaube ich, daß man einen weit hoheren Prozent *z annehmen muß mindestens 20—25% Vor allem kommt es bei ruhenden* rankheitszustanden ohne Ikterus und ohne klinische Erscheinungen und Beschwer en den formes frustes die so viel differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen daß man keinerlei Resistenzverminderung konstatieren kann Ich habe schon ) darauf hingewiesen daß man in solchen Fallen durch Provokationsmethoden ᵓ Kurzwellendurchflutung oder Rontgenbestrahlung der Milz einige Tage da ein t nachweisbare Resistenzverminderung beobachten kann die rt Dies hat sich mir immer wieder bei zweifelhaften Fallen

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hämolytischen Ikterus immer negativ aus, ein Beweis dafür, daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt. Die Laparoskopie ergibt ebenfalls *keinen Anhalt für eine Lebererkrankung*, die Leberoberfläche ist glatt, mit Ausnahme einer möglichen Vergrößerung findet sich keine Besonderheit. Dagegen ist die Vergrößerung der Milz, vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhäsionen nach dem Netz zu erkennen. Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur. Dagegen läßt sich *in der Peripherie des Leberläppchens* braunes Pigment nachweisen, das die Eisenreaktion ergibt, als Zeichen einer *Hämosiderose*.

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das *Blut*. Zwar sind die Veränderungen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig, speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden. Man findet Zahlen an der *unteren Grenze der Norm oder auch nur leicht erniedrigte Werte*, dabei *hält sich* der Farbeindex nahezu um 1. Treten stärkerer Ikterus oder sogar hämolytische Krisen auf, dann können auch beide Werte erniedrigt ausfallen, aber auffallenderweise niemals so stark wie bei andersartigen schweren Anämien. Es geht daraus hervor, daß das Knochenmark beim hämolytischen Ikterus noch immer so gut *regenerationsfähig bleibt, daß auch schwere Störungen noch gut kompensiert werden können*. Dies zeigt sich auch daran, daß bei diesem Krankheitsbild die Retikulocyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen können. In jedem einigermaßen starker ausgeprägten Falle, besonders aber in den Zeiten der hämolytischen Krisen, finden sich bei Vitalfärbung der Erythrocyten viele *vitalgranulierte rote Blutkörperchen mit fadenförmigen Netzfiguren und Jollykörperchen*. Bei schwersten Zuständen können auch stürmische Regenerationserscheinungen mit Auftreten von Normoblasten beobachtet werden, bei nur leichten Fällen dagegen fehlen die meisten dieser Erscheinungen. Diese hématies granuleuses wurden erstmals von *Chauffard* 1907 beschrieben.

Im *Blutausstrich fallen mehr oder weniger große Unterschiede* der Größe der Erythrocyten auf. Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten*, die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers *beruhen*. *Ich fand sie* in meinen Fällen in Prozentzahlen von 2—41%. Es sind die eigentlichen Kugelzellen, die der Krankheit den Namen Kugelzellanämie gaben. In der *Price-Jones*schen Kurve zeigt sich dementsprechend bei dem hämolytischen Ikterus eine Linksverschiebung *mit einem mittleren* Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 μ. Da beim hämolytischen Ikterus auch vergrößerte *Erythrocyten vorkommen können*, bleibt die *Price-Jones*sche Kurve nicht immer beweisend, da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren können.

Solche wechselnde Befunde können auch bei einem weiteren, als charakteristisch angesehenen Symptom, der *Resistenzverminderung der Erythrocyten*, beobachtet werden. *Die normale Resistenz* gegenüber *hypotonischen* Kochsalzlösungen, zwischen beginnender Hämolyse bei 0,45% und kompletter Hämolyse bei ... liegt, ist bei den Erythrocyten des hämolytischen Ikterus, wie ich seinerzeit feststellte, in Abhängigkeit von den Prozentzahlen der *Mikrosphärocyten*

auf Werte die zwischen 0 48 und 0 78 schwanken konnen Auch die untere Grenze der Resistenz die der totalen Hamolyse entspricht kann heraufgesetzt sein auf 0 4% in einem besonderen Fall meiner Beobachtung sogar bis 0 48% Nun kommt es aber nicht bei allen Fallen zu einer solchen Resistenzverminderung *Gansslen* schatzt daß 10% der Falle sie vermissen lassen Nach meinen uber 35jahrigen Er fahrungen die auf einem besonderen Interesse an den Resistenzverhaltnissen beim hamolytischen Ikterus beruhen glaube ich daß man einen we t hoheren Prozent satz annehmen muß mindestens 20—25% Vor allem kommt es bei ruhenden Krankheitszustanden ohne Ikterus und ol ne Kl n sd e Ersche nungen und Beschwer den den formes frustes die so viel differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen vor daß man keinerlei Resistenzverminderung kons ıt eren k nn Ich habe schon 1919 darauf hingewiesen daß man in solchen Fallen d c ı Provokat onsmetl oden z B Kurzwellendurchflutung oder Rontgenbestrahlun d Milz einige Tage da nach eine bisher nicht nachweisbare Resistenzverminderung beobachten kann die dann die Diagnose klart Dies hat sich m r immer wie ler b ı zweifelhaften Fallen bewahrt

Das *weiße Blutbild* zeigt Leukocytenzahlen die sid n eıst an der oberen Norm halten oder sogar leicht gesteigert sind Leukocytosen mit Vermehrung der Neutro philen und Linksverschiebung bis zum Auftreten von M elocyten finde s ch be sonders in den Zeiten der hamolytischen Krisen Leuk pen en wurden sel r selten beobachtet sie sind dann als prognostisch ungunstig u werten wenn s leich ze tig mit Abfall der Retikulocyten auftreten

D e *Thrombocyten* sind nicht vermindert Im *Sternalr ark* f ndet man den Befund eines hyperregeneratorischen Marks mit Vorherrsch ler reifer Normol lasten und Erythroblasten wobei auch die Vorstufen die Mak obla r und Proerythroblasten vermehrt sind Die Leukopoese ist nur wenig verm hrt

Das *Serumeisen* ist als Zeichen der Hamolyse gestei ert w ja den Befunden e ner Hamos derose in der Leber und den Nieren (*Minkowski*) e tspricht

Von *Gansslen* wurde darauf hingewiesen daß die gesteigerte Knod e marks tatigkeit zu charakteristischen *Skelettanomalien* fuhrt In 50—60% seiner Falle fand er das Vorkommen von Turmschadel oder eines gr ßen Rundschadels wobe auch d e Gesichtsform teil hat die nach *Gansslen* je nachdem einen Mongolentypus oder e nen Negertypus aufweisen kann Im Rontgenbild kann eine verdickte Schadel kalotte sichtbar sein die Hande konnen plumpe Phalangen m t Erweiterung der spongiosen Markraume und Auflockerung der Corticalis zeigen Andererseits kommt es nach *Gansslen* auch zu *Blutdrusenstorungen* die zu Hyp genitalismus und Infan tilismus m t mangelhafter Ausbildung der sekundaren Geschlechtsmerkmale Sto rung der Menstruation und Geschlechtsfunktion sowie entsprechendem psychischem Verhalten fuhren konnen

Ähnliche Veranderungen des Skelettsystems f ndet man auch l ei anderen Formen hamolytischer Anamien z B bei der Sichelzellen oder Erythroblastenanamie wobei Voraussetzung ist daß d e Veranderungen im Kindesalter auftraten Daß sie mit der Milzfunktion im Sinne einer Hyperspleníe zusammenhangen geht daraus her vor daß manche dieser Veranderungen nach Milzexstirpation zum Ruckgang ge bracht werden konnen

und die verschiedenen Belastungsproben des Leberparenchyms fallen beim unkomplizierten hämolytischen Ikterus immer negativ aus, ein Beweis dafür, daß bei dem Krankheitsbild eine hepatogene Genese keine Rolle spielt. Die Laparoskopie ergibt ebenfalls keinen Anhalt für eine Lebererkrankung, die Leberoberfläche ist glatt, mit Ausnahme einer möglichen Vergrößerung findet sich keine Besonderheit. Dagegen ist die Vergrößerung der Milz, vielleicht auch mit perisplenitischen Kapselverdickungen oder Adhäsionen nach dem Netz zu erkennen. Die histologische Untersuchung des Leberpunktatzylinders ergibt eine normale Leberstruktur. Dagegen läßt sich in der Peripherie des Leberläppchens braunes Pigment nachweisen, das die Eisenreaktion ergibt, als Zeichen einer *Hämosiderose*.

Im Vordergrund des klinischen Befundes steht das *Blut*. Zwar sind die Veränderungen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahlen in der Regel nicht hochgradig, speziell nicht in den gelbsuchtsfreien Perioden. Man findet Zahlen an der unteren Grenze der Norm oder auch nur *leicht erniedrigte Werte*, *dabei hält sich der Farbeindex nahezu um 1*. Treten stärkerer Ikterus oder sogar hämolytische Krisen auf, dann können auch beide Werte erniedrigt ausfallen, aber *auffallenderweise niemals so stark* wie bei andersartigen schweren Anämien. Es geht daraus hervor, daß das Knochenmark beim hämolytischen Ikterus noch immer so gut regenerationsfähig bleibt, daß auch schwere Störungen noch gut kompensiert werden können. Dies zeigt sich auch daran, daß bei diesem Krankheitsbild die Retikulocyten meist vermehrt sind und bei den Krisen hohe Anstiege aufweisen können. In jedem einigermaßen stärker ausgeprägten Falle, besonders aber in den Zeiten der hämolytischen Krisen, finden sich bei Vitalfärbung der Erythrocyten viele vital granulierte rote Blutkörperchen mit fadenförmigen Netzfiguren und Jollykörperchen. Bei schwersten Zuständen können auch *stürmische Regenerationserscheinungen* mit Auftreten von Normoblasten beobachtet werden, bei nur leichten Fällen dagegen fehlen die meisten dieser Erscheinungen. Diese hématies granuleuses wurden erstmals von *Chauffard* 1907 beschrieben.

Im Blutausstrich fallen mehr oder weniger große Unterschiede der Größe der Erythrocyten auf. Es finden sich in verschiedener Zahl die sogenannten *Mikrosphärocyten*, die sowohl auf einer Verkleinerung des Kreisdurchmessers (Mikrocyten) wie gleichzeitiger Zunahme des Dickendurchmessers beruhen. Ich fand sie *in meinen Fällen in Prozentzahlen von 2—41%*. Es sind die eigentlichen Kugelzellen, die der Krankheit den Namen Kugelzellanämie gaben. In der *Price-Jones*-schen Kurve zeigt sich dementsprechend bei dem hämolytischen Ikterus eine Linksverschiebung mit einem mittleren Kreisdurchmesser zwischen 5 und 7 μ. Da beim hämolytischen Ikterus auch vergrößerte Erythrocyten vorkommen können, bleibt die *Price-Jones*sche Kurve nicht immer beweisend, da dadurch auch normale oder sogar nach rechts verschobene Kurven resultieren können.

Solche wechselnde Befunde können auch bei einem weiteren als charakteristisch angesehenen Symptom, der *Resistenzverminderung der Erythrocyten*, beobachtet werden. Die normale Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, die zwischen beginnender Hämolyse bei 0,45% und kompletter Hämolyse bei 0,34% liegt, *ist bei den Erythrocyten des hämolytischen Ikterus*, wie ich seinerzeit feststellte, in Abhängigkeit von den Prozentzahlen der Mikrosphärocyten vermindert

schende Symptomenbild des Ikterus nun ein direkt gegen itzl dies werden Die betrachtliche Eindickung der Galle kann auch manchmal dyskin tische Vorgange auslosen und zu sogenannten Pseudogallensteinkoliken (*Cachera* und *Piguet*) fuhren Man sollte sich aber auf eine solche Annahme nie ganz verl n denn n d t selten stellt sich heraus daß doch eine Steinbildung die Ursache ist

Haufig kommt es zu *Ulcus cruris* Diese Unterschi n ... metrisch auftreten sehr hartnäckig verlaufen und immer ... hinterlassen dann strahlige Narben bei ihrer Ausheilu ... als sie beschrieben wurden

Im Verlauf eines hamolytischen Ikterus kommt es ... hepatitischen Veranderungen *Cachera* und *Piguet* ... negative Ausfall der Leberfunktionsprufungen nod ... die Leber unbeteiligt ist Sie fanden relativ haufi ... bioptisch Befunde von subakuter Hepatitis Nach ... Cirrhose gar nicht so selten wie es vielfach beh ... rung muß ich allerdings sagen daß ich noch ke ... habe den man mit Sicherheit als Komplikation e ... ansehen konnen In dem von *Cachera* und *Pigu* ... sich um eine biliare Cirrhose Daß eine kompliz ... hamolytischem Ikterus zur Cirrhose fuhren kann ... als ursachlich durch den hamolytischen Ikterus bed ... titisches Syndrom sich auf einen hamolytischen Ikt ... zu bedenken ob es sich dabei nicht um eine sek ... Solche Mischformen sind diagnostisch besonders ... erst die bioptische Untersuchung eine gewisse K ... kation anzusehenden hepatitischen Veranderungen sin ... den wofur ja auch der negative Ausfall der Leberfunk ...

*Differentialdiagnose* In ausgesprochenen Fallen mit dem Vollbild hamolytischen Ikterus ist die Diagnose nicht schwierig und an der Milzvergrößerung dem Charakter des Ikterus mit der indirekten Reaktion des Bilirubins im Serum dem Fehlen von Bilirubin bei Vermehrung von Sterc il nogen im Urin dem Blut befund mit den typischen Kugelzellen der Resistenzverminderung und der Retikulocytenvermehrung sowie der Anamnese der rezidivieren len Gelbsucht mit d r famil iaren Belastung leicht zu stellen Schwierigkeiten entstehen jedoch dann wenn erst mals ein Ikterus aufgetreten ist und nichts von einer fruh ren Gelbsuchtsperiode und speziell nichts von einem gehauften Vorkommen in der Familie bekannt ist Meist wird ein solcher Fall dann als akute Hepatitis angesehen und behandelt Dabei muß schon rein klinisch das Verhalten von Leber und Milz differential diagnostische Erwagungen aufkommen lassen wiewohl bekanntlich auch ein fami liares Vorkommen von Gelbsucht eine infektiose Ursache vortauschen kann Beim hamolytischen Ikterus ist die Milz meist erheblich vergroßert und steht in keinem Verhaltnis zur Lebergroße Die Leber ist zumeist nur wenig oder gar nicht ver groBert Bei der akuten Hepatitis steht meist die Lebervergroßerung im Vorder grund wahrend die Milz anfanglich nur wenig oder gar nicht vergroßert ist im weiteren Verlauf sich wohl vergroßern kann aber meist nicht so erheblich und in

Immerhin sind diese Knochenveränderungen kein obligates Symptom, sie sind offenbar auch regionär verschieden verbreitet. *Nordische Autoren* haben sie unter ihrem Material vermißt. Auch ich habe in meinem Material in Pommern nie solche Formen beobachtet.

Die Kugelzellenanämie ist eine kongenitale Anomalie mit dominantem Erbgang, was differentialdiagnostisch immer zu beachten ist.

*Verlaufsformen.* Das geschilderte Bild des hämolytischen Ikterus kann jahre- und sogar jahrzehntelang symptomlos bestehenbleiben und dem Kranken kaum oder gar nicht zum Bewußtsein kommen. *Es kann sogar sein, daß die Krankheit nur* zufällig anläßlich einer andersgerichteten Untersuchung entdeckt wird oder daß das Auftreten einer ikterischen Periode Anlaß gibt, einen Arzt aufzusuchen. Manchmal aber kann eine der oben schon erwähnten *hämolytischen Krisen* plötzlich eine schwere akute Komplikation herbeiführen. Manchmal sind es stärkere körperliche *oder seelische* Belastungen, die einen solchen Zustand auslösen, manchmal läßt sich keinerlei äußere Ursache feststellen. Es kommt dann meist zu einer schlagartigen Änderung des Befundes im Blut. *Man nimmt an, daß diese hämolytischen* Krisen durch eine aplastische Phase eingeleitet werden, bei der es zur Leukopenie und Thrombopenie kommt. Im Blutbild treten neben Myelocyten auch Normoblasten und vermehrt Jollykörperchen auf. Das Serumeisen steigt an, die Werte des Hämoglobins und der Erythrocyten können in wenigen Tagen stark absinken, *Milz und Leber schwellen an,* und der Ikterus nimmt zu oder tritt erst deutlich in Erscheinung. Unter gleichzeitig hohem Fieber kommt es zu starker Abgeschlagenheit, manchmal auch zu Übelkeit und Krampferscheinungen im Bauch, Brechreiz und gelegentlich auch zu Durchfällen. Das stürmische Krankheitsbild kann sich zu bedenklichen Stadien steigern und zum Exitus führen. Vielfach kommt es jedoch wieder in einigen Tagen zum Abklingen, führt aber immer ein längeres Krankenlager herbei, bis sich die Kranken wieder erholt haben. Nicht selten wird gerade ein solches Ereignis *verkannt und wegen des gleichzeitigen Ikterus als Cholecystitis* oder Cholangitis angesehen und behandelt. Wenn sich immer wieder eine Neigung zum Auftreten einer solchen hämolytischen Krise zeigt, so ist die dringende Indikation zur Milzexstirpation gegeben, denn man kann nie übersehen, ob der Kranke die nächste Krise auch überstehen wird oder ihr vielleicht erliegt. Mit der Entfernung der Milz hören auch die hämolytischen Krisen auf, wir müssen also ihre Ursache in einer hämolytischen Hypersplenie sehen, wie ich dies schon 1918 in Analogie zu der Theorie von *Banti* und *Micheli* an Hand des Befundes von Isolysinen und Autolysinen beim hämolytischen Ikterus angenommen habe.

Eine weitere häufige Komplikation des hämolytischen Ikterus ist das Auftreten von *Cholelithiasis.* Bei etwa 60% aller Fälle kommt es infolge der Konzentrationszunahme der Galle zu zeitweisen Gallenkoliken, die zum Teil auf dem Auftreten von *Gallengries, zum größeren Teil auf Steinbildung* beruhen. Natürlich kann es dabei auch beim Wandern eines Steines zum Verschlußikterus kommen, der sich dann durch die typischen Anzeichen eines dauernd oder intermittierend auftretenden acholischen Stuhls, die direkte Bilirubinprobe nach *Hymans v. d. Bergh* im Blutserum, das Auftreten von Bilirubin im Urin, kurz, den sonstigen charakteristischen Zeichen des extrahepatischen *Ikterus kenntlich macht.* Es kann also das bisher herr-

Befund (auszugsweise) 21jahriger Pat in gutem Ernahrung ... Ikterische Skleren bei angedeuteter rubinikterischen Haut ... keine „Sternchen" Die Leber erscheint bei tiefer Inspiration ... bogen sie ist weich und nicht druckempfindlich Milz perkutor ... vergroßert Blutbild Hgb 14,5 g% Ery 4 0 Mill Hb ... 3 4% Stabk 59% Segmentk 35% Lympho und 2% M ... bestimmung Beginnende Hamolyse bei 0 70%, komplet ... Losung Die Price-Jonessche Kurve zeigt eine ma... ... taren Seite Das Serumbilirubin war auf 3,55 m... indirekt positiv ausfiel und sich kein direkt reagierend ... 100 mg%, Weltmann 0 175‰, Gros uber 2,0 ccm Th... positiv Im Urin Urobilin schwach positiv

Bei diesen Befunden konnte an der Diagnose ham... stehen. Wir rieten zur Splenektomie Dabei wurde (Pr...

*Therapie* Eine auf die Leber gerichtete Th... Ikterus nicht in Frage Im Vordergrund steht d... funktion aufgetretene Blutveranderung Das Mitt... tion die allen starker gefahrdeten Fallen angera... ziert ist sie in den Fallen die zu Blutkrisen nei... die durch die Krankheit in ihrer Leistungsfah... den Bei Patienten die nur gelb aber nicht kran... auf der Milzexstirpation bestehen da die Milzex... durch einen erfahrenen Chirurgen nicht ganz ungefahrlich ... Operationsmortalitat von 2—4% aufweist. Fur s... kommt eine Th... mit Cortison bzw Prednison in Frage eine Behandlung ... Fallen auch mit der chirurgischen Therapie kombinieren kann Du... aus gehende Cortison oder Prednisonbehandlung kann der Allgemeinzustand wesentlich gebessert werden so daß die Milzexstirpation unter besseren Bedingungen vorgenommen werden kann

## B Der erworbene hamolytische Ikterus

Vom Krankheitsbild des kongenitalen hamolytischen Ikterus wird als eigenes Krankheitsbild der *erworbene hamolytische Ikterus* unterschieden Die Symptomatologie dieses Krankheitsbildes ist klinisch nicht unterschieden gegenuber der kongenitalen Form Die Ansichten uber die Berechtigung zur Ausstellung dieses besonderen Krankheitsbildes sind geteilt Gegenuber *Gansslen* der bei dem hereditaren Charakter eines hamolytischen Ikterus eine erworbene Form nicht anerkennt hat *Heilmeyer* eine Reihe von Fällen beobachtet die ihm dafur zu sprechen scheinen daß der hämolytische Ikterus auch erworben vorkommen kann Ich konnte selbst einen solchen Fall von erworbenem hamolytischen Ikterus nach einem links seitigen Pleuraempyem beobachten Was im Hinblick auf die Leberpathologie ein gewisses Interesse hervorruft, ist die Beobachtung verschiedener Autoren (*Heilmeyer Kalk, Voit* und *Gerstenberg, Schmidt*) uber das Vorkommen eines erwor

die Augen springend wie beim hämolytischen Ikterus. Natürlich ist zuzugeben, daß bei beiden Krankheitsbildern Abweichungen vorkommen. Nimmt man aber nun die Blutuntersuchung zu Hilfe, so sind die Reaktionsart des Bilirubins und der Ausfall der Leberfunktionsprüfungen — bei der Hepatitis in großer Zahl positiv, beim hämolytischen Ikterus negativ — so beweisend, daß sie keinen Zweifel aufkommen lassen. Auch die leicht auszuführende Analyse des Urins und die Inspektion des Stuhls, bei Hepatitis im Anfangsstadium oft acholisch, beim hämolytischen Ikterus dunkelbraun und stark gefärbt, sind Anhaltspunkte für die Diagnose, die dem Praktiker schon ohne viele Laboratoriumsuntersuchungen die nötigen Hinweise geben. Nicht zuletzt kann der Blutbefund ins Feld geführt werden, wie er oben geschildert wurde. Zweifel können auftreten, wenn keine Resistenzverminderung der Erythrocyten nachweisbar ist, was bei einer Reihe von latenten Fällen vorkommen kann. Mit den obengenannten Provokationsmethoden wird sich dann in unsicheren Fällen die Diagnose erhärten lassen.

Schwieriger als die Differentialdiagnose zu einer akut auftretenden Hepatitis sind natürlich die Mischfälle, bei denen sich eine akute Hepatitis als Komplikation eines hämolytischen Ikterus eingestellt hat, und die Fälle mit intermittierender Hyperbilirubinämie zu unterscheiden. Aber auch in solchen Fällen kann eine Klärung unter Einbeziehung der ganzen genannten diagnostischen Möglichkeiten mit Sicherheit herbeigeführt werden. Letzten Endes kann die Entscheidung durch eine bioptische Untersuchung gefällt werden.

Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn es sich um einen extrahepatischen Steinverschluß oder eine komplizierende Cholangiohepatitis handelt. Die Erscheinungen eines mechanisch verursachten Ikterus sind so konträr zu den Symptomen eines hämolytischen Ikterus, daß die Diagnosenstellung nicht schwerfallen wird, auch wenn es sich um Mischfälle handelt.

Für die Diagnosenstellung ist vielfach ausschlaggebend entscheidend das hereditäre Vorkommen der Krankheit. Aus der Anamnese ist oft erst auf intensives Befragen hin zu ermitteln, daß das eine oder andere der Geschwister oder ein Elternteil auch seit Jahren gelegentlich Gelbsucht hat. Wenn irgendeine Möglichkeit besteht, solche Familienangehörigen zu untersuchen und bei ihnen das eine oder andere Teilsymptom der Krankheit, sei es eine Bilirubinerhöhung oder Milzvergrößerung, den Befund einer Kugelzellanämie oder einer Resistenzverminderung festzustellen, so führt das zu einer nicht unwesentlichen Sicherung der Diagnose.

*Differentialdiagnostisch* kann eine splenomegale Form der Cirrhose in Frage kommen. Sie kann aber, wie aus der Schilderung im Abschnitt über die Lebercirrhose hervorgeht, relativ leicht vom hämolytischen Ikterus unterschieden werden.

Ein typisches Beispiel eines hämolytischen Ikterus stellt folgender Fall dar:

E. Sch., 21 J., ♂. Mit 15 Jahren Appendektomie, mit 18 Jahren Tonsillektomie. Mit 17 Jahren bemerkte der Pat. erstmalig eine — 2 Tage anhaltende — Gelbfärbung der Skleren. Subjektive Beschwerden bestanden dabei nicht. In den folgenden Jahren trat etwa alle 1—2 Monate eine, einige Tage lang anhaltende, Gelbfärbung der Skleren ohne sonstige Beschwerden auf. Der Urin sei gelegentlich etwas dunkel gefärbt. Appetit sehr gut, reichlicher Alkoholkonsum, mäßiger Nikotinabusus. In der Familie sei nichts vom Auftreten ikterischer Verfärbungen bekannt.

daß keine diffuse Schädigung des Leberparenchyms besteht Natürlich muß auch diese Wertung mit der nötigen Kritik erfolgen weil ja zur Genüge bekannt ist daß auch bei negativem Ausfall der Proben kein unbedingt gültiger Schluß auf die Verteilung und Schwere der Leberparenchymbeteiligung zulässig ist Noch schwieriger wird die Beurteilung wenn bei fortschreitendem Zuständen mehr und mehr das übrigbleibende gesunde Leberparenchym in seiner Funktion sei es toxisch oder mechanisch, z B durch Tumorwachstum geschädigt wird Dann werden samtliche Funktionsprüfungen nach und nach je nach dem Grad ihrer Empfindlichkeit allmählich positive Resultate aufweisen und eine diffuse Erkrankung der Leber vortäuschen können Dieses Verhalten sieht man in nicht wenigen Fällen die erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium in ärztliche Beobachtung kommen Es sind immer wieder Versuche unternommen worden aus der oder jener differenzierten Konstellation der Funktionsspektren weitgehende Schlüsse auf das Vorliegen bestimmter zirkumskripter Prozesse vor allem von Karzinomen zu gewinnen und manche Funktionsprüfung ist von ihrem Autor als besonders ausschlaggebend gepriesen worden Alles in allem kann man aber aus der Praxis heraus sagen daß sich noch keine als gesichert erwiesen hat Höchstens kann das Positivwerden der einen oder anderen Probe im Verlauf der Erkrankung einen Hinweis darauf geben daß schon eine Mitbeteiligung des restierenden Lebergewebes eingetreten ist oder kann ein Ansteigen der alkalischen Phosphatase anzeigen daß eine Behinderung des Galleabflusses z. B bei Karzinomen droht So fällt beispielsweise beim Vorliegen von Lebermetastasen die Bromsulfaleinprobe schon früh und relativ häufig pathologisch aus (*Beckmann* und *Brugel*) Aber alle diese Hinweise sind zu unbestimmt und lassen infolgedessen den Wert der Laboratoriumsuntersuchungen für den Praktiker durchaus fraglich erscheinen

Die bioptische Untersuchung zumal die *Laparoskopie* kann demgegenüber die Diagnose eines Karzinoms oder einer Metastasenleber mit einem Schlag klären Dagegen ist sie kontraindiziert bei Abscessen oder bei Echinokokkus wenigstens soweit es die blinde oder gezielte Punktion anbelangt Auch hier wird der klinische Befund entscheidend sein ob eine makroskopische Betrachtung durch Laparoskopie gewagt werden kann

Auch bei den umschriebenen Leberveränderungen muß erst die allgemeine Diagnostik erschöpfend in Anwendung gebracht werden ehe man zu den speziellen Untersuchungsmethoden greifen kann Diese allgemeinen Gesichtspunkte sind für die ganze Reihe der zirkumskripten Lebererkrankungen gültig

## A Die Geschwulste der Leber

### 1 Gutartige Geschwulste

Das Vorkommen gutartiger Geschwulste der Leber wird im allgemeinen als selten bezeichnet Es handelt sich dabei um Adenome Fibrome Kavernome oder Cystadenome sehr selten um sog Hamartome Es kann durchaus sein daß solche gutartigen Geschwulste häufiger vorkommen als sie beobachtet werden weil sie klinisch meist keine Erscheinungen machen und keine Beschwerden hervorrufen

benen hämolytischen Ikterus im Anschluß an eine epidemische Hepatitis als deren Folgezustand. Es muß sich dabei allerdings um ein extrem seltenes Vorkommnis handeln. *Mir sind trotz eifrigen Suchens nach solchen Fällen bis jetzt nur zwei einschlägige Fälle begegnet.* Über die Bedeutung des erworbenen hämolytischen Ikterus für das Problem der Folgezustände einer Hepatitis wurde im Abschnitt *chronische Hepatitis* schon des näheren eingegangen.

*Andere hämolytische Anämien*, die zumeist seltene Formen umfassen und zum Teil auch bei uns nicht vorkommen, sollen in diesem Zusammenhang nicht besprochen werden, zumal sie im Rahmen der Leberkrankheiten belanglos sind.

# IX. Die umschriebenen Lebererkrankungen

Schon bei den diffusen Lebererkrankungen war oftmals Gelegenheit, zu betonen, *daß die bioptische Untersuchung häufig ein unterschiedliches Befallensein der verschiedenen Leberabschnitte zeigt*, was zur Folge hat, daß in manchen Fällen die Funktionsprüfung ganz normale Verhältnisse anzeigt, obwohl schon schwere Veränderungen in der Leber vorliegen. In erhöhtem Maße ist dies bei den umschriebenen Lebererkrankungen der Fall, bei denen, jedenfalls im Beginn, der krankhafte Prozeß auf einzelne mehr oder weniger umschriebene Bezirke der Leber beschränkt bleibt. Dabei kann der klinische Befund weitgehend mit dem einer diffusen Lebererkrankung übereinstimmen und zu Fehlschlüssen Veranlassung geben. So kann z. B. eine ikterische, mit Leververgrößerung einhergehende Erkrankung in höherem Alter unter entsprechender Beteiligung des Allgemeinzustandes, wie allgemein angenommen wird, ein Leberkarzinom oder eine Metastasenleber wahrscheinlich machen, sie kann aber auch durch eine *protrahierte akute Hepatitis* verursacht sein, wie wir es in den letzten Jahren mehrfach erlebt haben. Finden sich dann noch bei der Palpation höckerige oder knollige Vorwölbungen, so wird bei solchen älteren Menschen der Verdacht auf ein Karzinom um so reger, obwohl es sich auch nur um eine fortgeschrittene Cirrhose handeln kann. Ein ähnliches klinisches Bild kann auch durch einen Echinokokkus der Leber hervorgerufen sein, ja selbst bei Abscessen der Leber bestehen, wenngleich dabei das Verhalten des Fiebers, das auch bei Karzinomen vorkommt, mehr an cholangitische Prozesse oder eine biliäre Cirrhose denken läßt. Finden sich nur umschriebene Vorwölbungen der Leberkontur und nicht diffuse Vergrößerungen der Leber, so wird eine derartige zirkumskripte Lebererkrankung wahrscheinlicher erscheinen, wobei das Verhalten des Allgemeinzustandes klinisch entscheidend sein muß, ob man eine maligne oder benigne Veränderung in Betracht zieht. Der klinische Untersuchungsbefund wird aber im allgemeinen nur eine ungefähre Vermutung erlauben und zwingend zu einer *speziellen Untersuchung nötigen*.

Die *Serumlabilitätsproben* lassen einen bei solchen reinen, zumal beginnenden Fällen in jedem Fall im Stich. Sie fallen durchweg normal aus. Aber auch dieser negative Ausfall kann schon eine *Sicherung der Diagnose* bedeuten, da er anzeigt,

grunde die mehr oder weniger ausgedehnt nur in e zelnen Cysten i ftrete oder auch ein vielkammeriges System dunnwand ger mit Fl i gkeit gefullter H hl raume darstellen Daß diese Cystenleber nicht imm r ein \ lerung von glei l bleibender Intensitat darstellt sondern auch ei u forts ı ı n len Charakter wı andere gutartige Geschwulstbildungen annehmen k nn ı s ı J l ne Beobachtung der 1949 laparoskopisch keine Cyste l n l r ol ( ı l aufwies und auch histologisch noch keinen Hinweis d sichere Cystenbildung in beiden Leberlappen erh n l r l Autopsie einen ausgedehnten Befund vielkammeri r f l



Abb 48 Laparoskopisches Bild ein r Cystenl er

Vielfach wird ein solcher Tumor nur *zufallig im Zuge* einer Allgemeinuntersuchung wegen andersartiger Krankheitszustande entdeckt Der Patient ist von seiner Leber her in keiner Weise beeintrachtigt *und weiß nichts* davon, daß er eine solche Geschwulst hat Nur bei zunehmendem Wachstum kann es, sobald der Tumor erhebliche Große annimmt, zu einem Spannungsgefuhl im Oberbauch kommen, das den Kranken *zum Arzt fuhrt*

Klinisch findet sich dann *eine mehr oder* weniger große umschriebene Vorwölbung oder Buckelung der Leberoberflache oder des Leberrandes, wahrend die umgebenden Leberpartien sich durchaus normal und weich *anfuhlen Naturlich* entgehen Geschwulste, die die ubrigen Leberabschnitte befallen haben, dem kli-

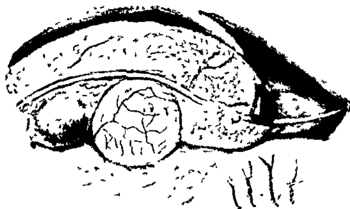


Abb 47 Hamangiom der Leber

nischen Nachweis und konnen nur bei einer Laparoskopie oder Laparotomie zufällig in Erscheinung treten Umschriebene Vorwolbungen an der oberen Begrenzung der Leberoberflache konnen bei der rontgenologischen Untersuchung als Ausstulpung des Zwerchfellschattens entdeckt werden Mit Ausnahme dieser umschriebene Formveranderung der Leber finden sich keinerlei klinische Erscheinungen die eine Beteiligung des Leberparenchyms hinweisen, ein Befund, der differen diagnostisch entscheidend ins Gewicht fallen wird

Das laparoskopische Bild eines diffusen Hamangioms der Leber gibt wieder

Eine spezielle Therapie solcher gutartigen Geschwulste kommt nicht in Ein chirurgisches Vorgehen durfte nur ausnahmsweise angebracht sein, wi Leberadenomen, die zur Stieldrehung gefuhrt haben, was außerst selt

Die *Cystenleber* kommt relativ haufiger vor als die gutartigen Ges dem sie laparoskopisch zur Beobachtung gebracht werden kann *(Kal* sich um eine kongenitale Veranderung, die oft mit Cystennieren k kommt Diesen Cystenbildungen liegen embryonale Entwicklung

grunde die mehr oder weniger ausgedehnt nur in einzelnen Cysten auftreten oder auch ein vielkammeriges System dunnwandiger mit Flussigkeit gefullter Hohl raume darstellen Daß diese Cystenleber nicht immer eine Veranderung von gleich bleibender Intensitat darstellt sondern auch einen fortschreitenden Charakter wie andere gutartige Geschwulstbildungen annehmen kann beweist ein Fall meiner Beobachtung der 1949 laparoskopisch keine Cystenbildung der Leberoberflache aufwies und auch histologisch noch keinen Hinweis darauf bot aber 1952 eine jetzt sichere Cystenbildung in beiden Leberlappen erkennen ließ und 1954 bei der Autopsie einen ausgedehnten Befund vielkammeriger Cysten aufwies die allerdings



Abb 48 Laparoskopisches Bild einer Cystenleber

mehr die tieferen Leberabschnitte betraf wahrend erst im Laufe der Jahre die Cystenbildung die Leberoberflache erreichte Der Tod des betreffenden Patienten erfolgte jedoch nicht auf Grund des Leberleidens sondern an Uramie infolge aus gedehnter Cystennieren

Klinisch bleibt die Cystenleber meist vollig unauffallig Es kann aber auch hier zu Beschwerden und Druckgefuhl im Oberbauch kommen wenn die Cysten ein bestimmtes Maß erreichen und zur diffusen Vergroßerung des Organs fuhren Iso lierte Cysten werden kaum bei der Palpation zu fuhlen sein eher schon Nester von Cystenkonglomeraten die dann den Verdacht auf einen Tumor erwecken Klinische Erscheinungen sonstiger Art konnen nur eintreten wenn sekundare und mit der Grundkrankheit nicht zusammenhangende Storungen dazukommen

Das laparoskopische Bild einer Cystenleber gibt Abb 48 wieder

Eine therapeutische Beeinflussung einer Cystenleber kann nicht in Frage kommen da es sich um eine kongenitale Bildung handelt

Vielfach wird ein solcher Tumor nur zufällig im Zuge einer Allgemeinuntersuchung wegen andersartiger Krankheitszustände entdeckt Der Patient ist von seiner Leber her in keiner Weise beeinträchtigt und weiß nichts davon, daß er eine solche Geschwulst hat Nur bei zunehmendem Wachstum kann es, sobald der Tumor erhebliche Größe annimmt, zu einem Spannungsgefühl im Oberbauch kommen, das den Kranken zum Arzt führt

Klinisch findet sich dann eine mehr oder weniger große umschriebene Vorwölbung oder Buckelung der Leberoberfläche oder des Leberrandes während die umgebenden Leberpartien sich durchaus normal und weich anfühlen Natürlich entgehen Geschwulste, die die übrigen Leberabschnitte befallen haben dem kli

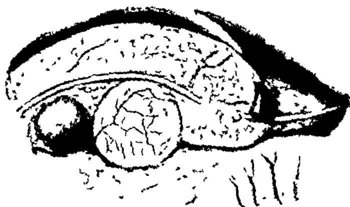


Abb 47 Hämangiom der Leber

nischen Nachweis und können nur bei einer Laparoskopie oder Laparotomie zur Erscheinung treten Umschriebene Vorwölbungen an der oberen Begrenz Leberoberfläche können bei der röntgenologischen Untersuchung als A des Zwerchfellschattens entdeckt werden Mit Ausnahme dieser u Formveränderung der Leber finden sich keinerlei klinische Erschein eine Beteiligung des Leberparenchyms hinweisen, ein Befund, diagnostisch entscheidend ins Gewicht fallen wird

Das laparoskopische Bild eines diffusen Hämangioms der wieder

Eine spezielle Therapie solcher gutartigen Geschwulste Ein chirurgisches Vorgehen dürfte nur ausnahmsweise a Leberadenomen die zur Stieldrehung geführt haben

Die Cystenleber kommt relativ häufiger vor als di dem sie laparoskopisch zur Beobachtung gebracht s sich um eine kongenitale Veränderung, die oft kommt Diesen Cystenbildungen liegen embry



Abb 49b Auf dem Boden einer Cirrhose hat sich e ... elt



Abb 49c Im Bildabschnitt rechts unten Lebergew ...

Abb 49a zeigt den makroskopischen Sektionsbefund eines solchen auf dem Boden einer Cirrhose entstandenen Leberkarzinoms Bei dem Patienten war schon 1 Jahr vorher klinisch und laparoskopisch eine hypertrophische Lebercirrhose festgestellt worden ohne daß sich damals schon ein Karzinom nachweisen ließ Die cirrhotischen Veränderungen fanden sich auch bei der Sektion nicht gleichmäßig verteilt sondern am starksten ausgebildet in der Umgebung der karzinomatös veränderten Partien was eindeutig auf den Ausgangspunkt des Karzinoms hinweist Die beiden histologischen Bilder zeigen ... hr schon das Nebeneinander von cirrhotisch umgebautem und bereits ... artetem Leberparenchym (Abb 49 b und c)

## 2. Bösartige Geschwulste

### a) Die primären Lebergeschwulste

Das *primäre Leberkarzinom* wird als sehr selten bezeichnet. Nach ausgedehnten Statistiken europäischer und amerikanischer Autoren beträgt die absolute Häufigkeit nach der Zahl aller Autopsien 0,13%, die relative (Verhältnis zu den übrigen Krebsen) 1,2% (*Kohn*). In Asien und Afrika scheint das primäre Leberkarzinom wesentlich häufiger vorzukommen, eine Tatsache, die teils auf *vorausgehende Ernährungsschäden*, teils auch, speziell in Ostasien, auf das häufige Befallensein mit Leberparasiten (*Distomum spatulatum, Clonorchis sinensis*) bezogen wird. Nach *Berman* ist der primäre Leberkrebs bei den farbigen Rassen 40mal häufiger als bei Europäern, was auch japanische Angaben (*Nakamura*) bestätigen. Auffällig ist das bevorzugte Befallensein des männlichen Geschlechts. Es sind auch Fälle von primärem Leberkrebs bei Kindern beschrieben worden, im allgemeinen ist jedoch ein Befallensein unter einem Lebensalter von 40 Jahren extrem selten. Erst Menschen in mittleren und höheren Jahren erkranken an primärem Leberkrebs.



Abb. 49a. Primäres Leberkarzinom

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich das primäre Leberkarzinom enorm häufig mit Lebercirrhose kombiniert findet. Es kann bei der Lebercirrhose im Anschluß an den Leberumbau zu atypischen Proliferationsvorgängen kommen, die in eine karzinomatöse Umwandlung übergehen.

wird Man wird also nur einen völlig negativen Ausfall de[illegible] Probe dia[illegible]o-stisch werten können

Aus diesen Ausführungen geht hervor daß d[illegible] Diag[illegible] primär[illegible] Leber-karzinoms auf die allergrößten Schwierigkeiten stößt D[illegible] Lapro-skopie nicht anders Wohl sieht man gelegentlich Karz[illegible] der oberfläche kraterförmige Einziehungen zeigten w[illegible] weist der sich bei der Autopsie als primäres Leber[illegible] fach sehen die Veränderungen genau so aus wie [illegible]



Abb 50 Primäres Leberkarz[illegible]

logische Anatom kann aus dem Punktatzylinder nicht immer erke[illegible] sich um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt Immerhin [illegible] die Differentialdiagnose zwischen einer Lebercirrhose und einem Leberkr[illegible] weiteres zu stellen.

*Primäre Sarkome* und *Endotheliome* der Leber sind außerordentlich selten Ein Fall von Retothelsarkom das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war wurde von *McMahon* u Mitarb beschrieben Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion

## b) Die sekundären Lebergeschwülste

Der *sekundäre Leberkrebs* die Karzinommetastase in der Leber ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber Sie kommt ungleich häufiger vor

Es kommen nicht so selten Cirrhosen zur Beobachtung, bei denen sich bei der Autopsie neben dem üblichen cirrhotischen Befund diese beginnenden karzinomatösen Umwandlungen eben im Beginn nachweisen lassen, ohne daß es schon zu einem makroskopisch sichtbaren Leberkarzinom gekommen ist. Das frühere Einteilungsprinzip, nach dem das atypische Wachstum entweder von den Leberepithelien (Hepatom) oder den Gallengangsepithelien (Cholangiom) ausgeht, ist nach *Köhn* nicht mehr berechtigt. *Köhn* schlägt folgende Einteilungsordnung vor: 1. Die hepatomartigen (hepatozellulären) Leberkrebse, 2. die undifferenzierten Leberkrebse, die im histologischen Bild kleinzellig, groß- bis groteskzellig oder „hypernephroid" sein können, und 3. die Leberkrebse mit fibrosem Stroma. *Rössle* berechnet die Zahl der Leberkarzinome auf 3% aller Cirrhosen, *Köhn* nach neueren Statistiken auf 3—12%. Wenn man aber umgekehrt das gleichzeitige Vorkommen von Cirrhose und Leberkarzinom berechnet, so kommt man auf 60—80% aller Karzinome, die gleichzeitig eine Cirrhose aufweisen. Diese Tatsache ist von Wichtigkeit für die Beurteilung des klinischen Befundes, wie gleich zu besprechen sein wird. In einem Teil der Fälle — man rechnet mit 42—66% — kommt es zu Metastasen, vorwiegend in den Lungen und den regionären Lymphknoten, aber auch in Rippen und Wirbelknochen, seltener in Gehirn und Nieren (*Walther*).

*Klinisch* kann ein primäres Leberkarzinom dieselben Erscheinungen machen wie eine fortgeschrittene Lebercirrhose, was bei der häufigen Entstehung auf dem Boden einer Lebercirrhose durchaus verständlich ist. Infolgedessen kann es mit der üblichen Untersuchungstechnik unmöglich sein, eine sichere Diagnose zu stellen. Nahegelegt wird der Verdacht auf einen primären Leberkrebs, wenn sich in kurzer Zeit ein rasch zunehmender *Verfall* mit *Schwäche*, *Gewichtsabnahme* und *Kachexie* einstellt, was allerdings auch in den Endstadien der atrophischen Lebercirrhose zu beobachten ist. Die Kranken klagen über unbestimmte Schmerzen und Druckgefühl im rechten Oberbauch, manchmal auch in die rechte untere Brustseite ausstrahlend. Gelegentlich können allerdings diese Schmerzen so heftige Grade annehmen, daß die Kranken dauernd Narkotica benötigen. Der Appetit liegt ganz darnieder. Bei der Untersuchung findet man eine meist beträchtlich vergrößerte Leber mit harter, manchmal steinharter Beschaffenheit. Die Oberfläche kann wie bei der Cirrhose grob gehöckert sein und mehr oder weniger große Vorwölbungen und Buckel aufweisen, wobei natürlich nicht zu entscheiden ist, ob sie auf Tumormassen oder auf eine Cirrhose als Grundkrankheit zurückzuführen sind. Manchmal kann aber die Leberoberfläche ganz glatt sein, wenn die Tumormassen intrahepatisch gelegen sind und die Oberfläche noch nicht erreicht haben. Die Milz kann vergrößert sein, *wobei auch wieder nicht zu entscheiden ist*, ob diese Vergrößerung durch eine Cirrhose bedingt oder auf das Krebsleiden zu beziehen ist. *Ikterus* besteht zum mindesten in den Anfangsstadien nicht, er kann sich aber mit dem Fortschreiten des Leidens einstellen und in den Endstadien hohe Grade erreichen, je nach der Beteiligung des restierenden Lebergewebes. Auch Portalkreislaufstörungen mit Erweiterung der Bauchvenen, Ascites und Blutungsneigung in den Darmkanal können sich einstellen, was die Abgrenzung gegenüber einer Cirrhose ungemein erschwert. Dasselbe trifft zu, wenn bei Vorliegen eines Verdachts auf primären Leberkrebs ein positiver Ausfall von Leberfunktionsprüfungen wie bei einer Cirrhose gefunden

wird Man wird also nur einen völlig negativen Ausfall [illegible] stisch werten können

Aus diesen Ausführungen geht hervor daß d[illegible] Leberkarzinoms auf die allergrößten Schwierigkeiten st[illegible] skopie nicht anders Wohl sieht man gelegentlich Karz[illegible] oberfläche kraterförmige Einziehungen zeigten w[illegible] weist der sich bei der Autopsie als primäres Leb[illegible] fach sehen die Veränderungen genau so aus wie [illegible]



Abb 50 Primäres Leberkarz[illegible]

[illegible]logische Anatom kann aus dem Punktatzylinder nicht [illegible] ob [illegible] um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt Immerhin ist [illegible] die Differentialdiagnose zwischen einer Lebercirrhose und einem Leberk[illegible] weiteres zu stellen

*Primäre Sarkome* und *Endotheliome* der Leber sind außerordentlich selten Ein Fall von Retothelsarkom das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war wurde von *McMahon* u Mitarb beschrieben Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen, höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion

## b) Die sekundären Lebergeschwulste

Der *sekundäre Leberkrebs* die Karzinommetastase in der Leber ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber Sie kommt ungleich häufiger vor

Es kommen nicht so selten Cirrhosen zur Beobachtung, bei denen sich bei der Autopsie neben dem üblichen cirrhotischen Befund diese beginnenden karzinomatösen Umwandlungen eben im Beginn nachweisen lassen, ohne daß es schon zu einem makroskopisch sichtbaren Leberkarzinom gekommen ist. Das frühere Einteilungsprinzip, nach dem das atypische Wachstum entweder von den Leberepithelien (Hepatom) oder den Gallengangsepithelien (Cholangiom) ausgeht, ist nach *Kohn* nicht mehr berechtigt. *Kohn* schlägt folgende Einteilungsordnung vor: 1. Die hepatomartigen (hepatozellulären) Leberkrebse, 2. die undifferenzierten Leberkrebse, die im histologischen Bild kleinzellig, groß- bis groteskzellig oder „hypernephroid" sein können, und 3. die Leberkrebse mit fibrösem Stroma. *Rössle* berechnet die Zahl der Leberkarzinome auf 3% aller Cirrhosen, *Köhn* nach neueren Statistiken auf 3—12%. Wenn man aber umgekehrt das gleichzeitige Vorkommen von Cirrhose und Leberkarzinom berechnet, so kommt man auf 60—80% aller Karzinome, die gleichzeitig eine Cirrhose aufweisen. Diese Tatsache ist von Wichtigkeit für die Beurteilung des klinischen Befundes, wie gleich zu besprechen sein wird. In einem Teil der Fälle — man rechnet mit 42—66% — kommt es zu Metastasen, vorwiegend in den Lungen und den regionären Lymphknoten, aber auch in Rippen und Wirbelknochen, seltener in Gehirn und Nieren (*Walther*).

*Klinisch* kann ein primäres Leberkarzinom dieselben Erscheinungen machen wie eine fortgeschrittene Lebercirrhose, was bei der häufigen Entstehung auf dem Boden einer Lebercirrhose durchaus verständlich ist. Infolgedessen kann es mit der üblichen Untersuchungstechnik unmöglich sein, eine sichere Diagnose zu stellen. Nahegelegt wird der Verdacht auf einen primären Leberkrebs, wenn sich in kurzer Zeit ein rasch zunehmender Verfall mit Schwäche, Gewichtsabnahme und Kachexie einstellt, was allerdings auch in den Endstadien der atrophischen Lebercirrhose zu beobachten ist. Die Kranken klagen über unbestimmte Schmerzen und Druckgefühl im rechten Oberbauch, manchmal auch in die rechte untere Brustseite ausstrahlend. Gelegentlich können allerdings diese Schmerzen so heftige Grade annehmen, daß die Kranken dauernd Narkotica benötigen. Der Appetit liegt ganz darnieder. Bei der Untersuchung findet man eine meist beträchtlich vergrößerte Leber mit harter, manchmal steinharter Beschaffenheit. Die Oberfläche kann wie bei der Cirrhose grob gehöckert sein und mehr oder weniger große Vorwölbungen und Buckel aufweisen, wobei natürlich nicht zu entscheiden ist, ob sie auf Tumormassen oder auf eine Cirrhose als Grundkrankheit zurückzuführen sind. Manchmal kann aber die Leberoberfläche ganz glatt sein, wenn die Tumormassen intrahepatisch gelegen sind und die Oberfläche noch nicht erreicht haben. Die Milz kann vergrößert sein, wobei auch wieder nicht zu entscheiden ist, ob diese Vergrößerung durch eine Cirrhose bedingt oder auf das Krebsleiden zu beziehen ist. Ikterus besteht zum mindesten in den Anfangsstadien nicht, er kann sich aber mit dem Fortschreiten des Leidens einstellen und in den Endstadien hohe Grade erreichen, je nach der Beteiligung des restierenden Lebergewebes. Auch Portalkreislaufstörungen mit Erweiterung der Bauchvenen, Ascites und Blutungsneigung in den Darmkanal können sich einstellen, was die Abgrenzung gegenüber einer Cirrhose ungemein erschwert. Dasselbe trifft zu, wenn bei Vorliegen eines Verdachts auf primären Leberkrebs ein positiver Ausfall von Leberfunktionsprüfungen wie bei einer Cirrhose gefunden

wird. Man wird also nur einen völlig negativen Ausfall derartiger Proben diagnostisch werten können

Aus diesen Ausführungen geht hervor daß die Diagnose des primären Leberkarzinoms auf die allergrößten Schwierigkeiten stößt Dies ist auch bei der Laparoskopie nicht anders Wohl sieht man gelegentlich Karzinome die an der Leberoberfläche kraterförmige Einziehungen zeigten, wie es der Fall der Abb 50 aufweist der sich bei der Autopsie als primäres Leberkarzinom entpuppte, aber vielfach sehen die Veränderungen genau so aus wie Krebsmetastasen Auch der pathologische Anatom kann aus dem Punktatzylinder nicht immer erkennen ob es sich um einen primären oder sekundären Leberkrebs handelt Immerhin ist bioptisch die Differentialdiagnose zwischen einer Lebercirrhose und einem Leberkrebs ohne weiteres zu stellen



Abb 50 Primäres Leberkarzinom

*Primäre Sarkome* und *Endotheliome* der Leber sind außerordentlich selten Ein Fall von Retothelsarkom, das nach einer vor langen Jahren vorausgegangenen Thorotrastinjektion auftrat und als Folge radioaktiver Strahlung anzusehen war, wurde von *McMahon* u Mitarb beschrieben Klinisch ist die Diagnose nie exakt zu stellen, höchstens laparoskopisch mit gezielter Punktion

## b) Die sekundären Lebergeschwulste

Der *sekundäre Leberkrebs* die Karzinommetastase in der Leber ist die bei weitem häufigste Krebserkrankung der Leber Sie kommt ungleich häufiger vor

als der primäre Leberkrebs. Die Tochtergeschwülste entstehen durch Verschleppen von Zellen aus primären Karzinomen des Magendarmkanals, der Speiseröhre, des Pankreas, des Colons und des Rectums. Auch Uterus-, Ovarial-, Prostata-, Mamma- oder Nierenkarzinome können, ebenso wie Bronchialkarzinome, in der Leber Metastasen machen. Etwa ein Viertel aller bösartigen Geschwülste führen zu Tochtergeschwülsten in der Leber. Besonders häufig treten diese bei den Geschwülsten auf, deren Primärsitz im Quellgebiet der Pfortader liegt. Häufig ist der linke Leberlappen entsprechend dem Gefäßgebiet von der Vena mesenterica superior her vorwiegend befallen. Ferner können Magen- oder Gallenblasenkarzinome kontinuierlich in das Leberbett einwuchern. Seltener kommt es zu einer Ausbreitung auf dem Lymphwege oder unmittelbarem Fortwachsen eines Krebses in der Pfortader (Krebsthrombose). Gewöhnlich tritt der sekundäre Leberkrebs in Form einzelner *umschriebener harter Krebsknoten auf, die als weißliche Gebilde* an der Leberoberfläche festzustellen sind und sie meist in verschiedener Größe hügelig überragen. Es kann dabei gelegentlich, ebenso wie beim primären Leberkrebs, zu einer Dellenbildung (Krebsnabel) kommen, die durch zentrale Erweichung der schlecht durchbluteten Tumorknoten entsteht. Seltener findet sich ein diffus infiltrierendes Wachstum. Mit zunehmendem Wachstum der Tumoren vergrößert sich die Leber meist ungleichmäßig und wird hart, wobei eine diffuse Höckerung der Leberoberfläche und des Leberrandes zustande kommt, der meist kleinere und größere Vorbuckelungen erkennen läßt.

*Klinisch* wird häufig das Vorhandensein von Lebermetastasen nur durch Zufall entdeckt, da erst relativ spät subjektive Beschwerden auftreten. Jedoch müssen eine zunehmende Gewichtsabnahme und Klagen über zunehmende körperliche Schwäche und Leistungsunfähigkeit den Gedanken an Krebsmetastasen aufkommen lassen. Die Diagnose kann allerdings leicht sein, wenn schon ein Primärtumor an anderen Organen festgestellt ist und es nur darauf ankommt, an der Leber festgestellte Veränderungen auf diesen zu beziehen. Nicht selten ist aber der primäre Krebs so wenig ausgedehnt, daß er sich der genauen Feststellung entzieht. In solchen Fällen kann es ohne Biopsie schwierig sein, eine Metastasenleber mit Sicherheit festzustellen. Es kann die Leber wie bei anderen chronischen Lebererkrankungen nur mäßig vergrößert und dabei gleichmäßig verhärtet sein. Erst bei weiterem Fortschreiten des Leidens und zunehmender Gewichtsabnahme machen sich bei *stärkerer Vergrößerung* der harten Leber einzelne grobe Vorbuckelungen und Höcker geltend, wobei eine im allgemeinen gröbere Höckerung als bei der Lebercirrhose zu bemerken ist. Jedoch können auch diese Unterschiede nicht so erheblich sein, daß sie eine differentialdiagnostische Bedeutung erlangen. Die Milz ist, *im* Gegensatz zur Cirrhose, nie vergrößert. Ikterus fehlt in den Frühstadien, *er tritt aber vermehrt im weiteren* Verlauf, manchmal sogar in wenigen Tagen, *zunehmend* auf, wenn durch das Wachstum der Krebsknoten der Gallenabfluß, *sei es* extra- oder intrahepatisch oder durch *gleichzeitiges* Wachstum von Lymphknotenmetastasen *an der Leberpforte, zunehmend* behindert wird. Viel häufiger ist der Ikterus durch toxische Beteiligung des Leberparenchyms im Verlaufe des Krebsleidens bedingt. Es kann auf dieser Grundlage zu plötzlichem Übergang *in akute* Leberatrophie *und Tod im Coma* hepaticum kommen. Fieberschübe als Zeichen toxischen

Geschehens sind in diesen späteren Stadien infolge des Zerfalls des karzinomatösen Gewebes nicht selten

Während im Frühstadium die Funktion des Leberparenchyms voll erhalten ist und Leberfunktionsprüfungen noch normal ausfallen, macht sich beim Übergang in ein diffuses Leberleiden infolge sekundärer Parenchymschädigung ein zunehmendes Positivwerden zahlreicher Funktionsproben mit Eiweißverschiebungen geltend Durch ein Übergreifen der Geschwulstknoten auf die Pfortader kann es zu Portalkreislaufstörungen mit Ausbildung eines Kollateralkreislaufs an den Bauchvenen und Ascites kommen Der letztere kann auch durch gleichzeitiges Auftreten einer Peritonealkarzinose entstanden sein Im Punktat des Ascites treten dann oft sog Siegelringzellen mit einer fast die ganze Zelle erfüllenden Vakuolenbildung auf, wobei ein Rest des Protoplasmas randständig nach Art des Petschafts eines



Abb 51 Metastasenleber

Siegelringes erhalten bleibt Ihre diagnostische Bedeutung darf nicht überbewertet werden Für die Cytodiagnostik eines karzinomatösen Ascites ist wesentlicher der Nachweis von Krebszellverbänden

Eine entscheidende Bedeutung für die Erkennung einer Metastasenleber kommt der *Laparoskopie* zu Sie kann mit einem Blick die bis dahin bestehenden diagnostischen Schwierigkeiten beheben Man sieht an der Oberfläche einzelne oder multiple Knoten von weißlicher, sich von der übrigen Farbe der Leber abhebender, meist scharf abgegrenzter Farbtönung Gibt sich nun der makroskopische Befund eine eindeutige Klärung, so kann in Zweifelsfällen die gezielte Punktion in der histologischen Untersuchung den Beweis erbringen Ich habe nur in einem einzigen Falle eine Täuschung erlebt, in dem es sich um einen diffus infiltrierenden Krebs handelte In diesem Falle war aber das Punktionsergebnis beweisend Es ist verständlich, daß die blinde Punktion in Fällen von Krebsmetastasen nicht zu einem ausschlaggebenden Resultat führen kann, weil man bei einzeln auftretenden Knoten Gefahr läuft, nur normales Lebergewebe zu erreichen Das typische Bild einer Metastasenleber gibt Abb 51 wieder

Ist an irgendeiner Stelle ein Primärkrebs festgestellt, so kann es für den Chirurgen wesentlich sein, ob in der Leber schon Metastasen vorliegen und eine Operation

Aussicht auf Erfolg verspricht In solchen Fallen kann die Laparoskopie die Sach lage eindeutig klaren auch wenn von seiten der Leber kein direkter Verdacht be steht Abgesehen von dem Verhalten der Leber ist es in manchen Fallen auch mit der Laparoskopie moglich Karzinome des Magens oder der Gallenblase oder auch Metastasen am Peritoneum zu erkennen

*Sarkommetastasen* entwickeln sich besonders im Anschluß an primare *Melano sarkome* der Chorioidea des Auges oder sarkomatos degenerierte Naevi p gmentosi der Haut Bis zur Metastasierung in der Leber konnen viele Jahre vergehen Ich habe einen Fall beobachtet bei dem erst 9 Jahre nach der Operation eines Melano sarkoms in der Chorioidea Metastasierung in der Leber auftrat Bei Melano



Abb 52 Melanosarkom der Leber (Farbfoto)

sarkomen kann es zu enormen Vergroßerungen der Leber kommen so daß der Leberrand bis zum Darmbeinkamm ja bis zur Symphyse herabreicht Dabei ist die Leberoberflache knollig und vielfach steinhart Bei Verdacht auf Melanosarkom ist der Melaninnachweis im Urin mittels der *Thormaehlen*schen Probe angezeigt

Die Abb 52 zeigt das makroskopische und Abb 53 das histologische Bild der Leber eines Patienten der uns von außerhalb zur ambulanten Vornahme einer Laparoskopie eingewiesen worden war da die bisher durchgefuhrten Untersuchun gen keine Klarung der Diagnose ermoglicht hatten Makroskopisch fanden sich in der sonst normal erscheinenden Leberoberflache in beiden Lappen mehrere stecknadel bis linsengroße schwarzgrune nicht ganz regelmaßig begrenzte nicht erhabene Flecken die sofort die Diagnose Melanom ermoglichten Die histo logische Untersuchung bestatigte den makroskopischen Befund Bei der nun ver anlaßten Durchfuhrung der *Thormaehlen*schen Probe zeigte sich ein positiver Ausfall

Auch Sarkommetastasen von primaren Sarkomen anderer Organe besonders des Knochensystems kommen vor und zeigen ein ahnliches Bild Primare *Hyper*

*nephrome*, ausgehend von Keimversprengungen vom Nebennierenrindengewebe, sind sehr selten, häufiger jedoch Metastasen von Hypernephromen

Die *Therapie* der Lebergeschwulste kann nur symptomatisch sein und wird sich im allgemeinen auf die Schmerzlinderung beschränken Röntgenbestrahlungen sind zu widerraten da dadurch nur eine weitere Schädigung des noch funktionierenden Lebergewebes zu befürchten ist Bei karzinomatösem Ascites speziell bei Peritonealkarzinose kann man einen Versuch mit intraascitaler Instillation von radioaktivem Gold machen aber auch damit ist bestenfalls eine Verlangsamung des

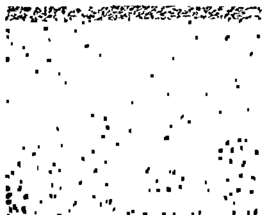


Abb 53 Die gezielte Punktion bestätigt die Diagnose Melanom Metastasen

Verlaufs zu erreichen ohne daß damit das unerbittliche Ende verhindert wird Fälle von operativer Heilung durch Resektion besonders günstig gelegener primärer Leberkarzinome sind von amerikanischen Autoren berichtet worden Bei der Größe des Eingriffs und der Seltenheit einer solchen günstigen Konstellation wird man sich nur selten zu diesem Vorgehen entschließen können

## B Der Leberabceß

Abgesehen von primären Leberabscessen durch Verletzungen oder Vereiterung traumatisch entstandener Hämatome entstehen Leberabscesse stets sekundär als eitrige Metastasen eines in anderen Organen sich abspielenden eitrigen Prozesses Eitererreger können durch die Blutbahn oder durch die Gallenwege in die Leber verschleppt sein Am häufigsten dürfte eine Cholangitis bzw Cholangiolitis zum Übertritt von Keimen in das Lebergewebe und zur Ausbildung von Abscessen führen Der *Weg über die Pfortader* kommt bei allen entzündlichen Erkrankungen ihres Quellgebietes in Betracht in erster Linie bei Appendicitis weiterhin bei ulzeröser Colitis nicht selten bei Colonkarzinom seltener bei Ulcus ventriculi infiziertem Magenkarzinom eitrigen Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane

und auch bei primären Pankreas- oder Milzabscessen. Beim Neugeborenen kommt außerdem als Quellgebiet für metastatische Leberabscesse auch die infizierte Nabelwunde in Betracht. Für die Entstehung von Leberabscessen auf dem Wege über die Pfortader nimmt man an, daß infizierte Thromben aus dem *Pfortaderquellgebiet* in die sich in der Leber verzweigenden Pfortaderäste verschleppt werden. Aber auch die *Pylephlebitis selbst kann zum Absceß führen*. Ein *retrograder Transport* von Keimen über die Lebervenen, z. B. nach Otitis media, Hirnabsceß oder Tonsillitis mit Jugularvenenthrombose, ist möglich, wenn auch selten. Über den *Weg der Leberarterie* entstandene Leberabscesse sind ebenfalls selten. Sie treten als Begleiterscheinung septischer Erkrankungen, besonders nach ulzeröser Endokarditis, auf. Meist bleiben sie bei der Schwere der Allgemeinerkrankung unerkannt und werden zumeist erst bei der Autopsie entdeckt. In den tropischen Ländern spielt der *Amöbenabsceß* eine überragende Rolle. Die Häufigkeit von Abscessen nach Amöbenruhr wird in den Gegenden, in denen diese heimisch ist, auf 5—6% geschätzt. Aber auch in unseren Breiten muß man mit der Möglichkeit eines Amöbenabscesses rechnen. Ein Amöbenabsceß kann noch nach Jahren nach einer durchgemachten Amöbenruhr auftreten, wie zahlreiche Erfahrungen der Tropenmedizin erweisen. *Nicht nur Menschen, die sich früher in den Tropen aufhielten*, sondern auch die vielen, die während des letzten Weltkrieges Amöbenruhr durchgemacht haben und unerkannt noch Amöben beherbergen, sind der Gefahr des sekundären Leberabscesses ausgesetzt.

In einer neueren Zusammenstellung von *Bourne*, die 67 Fälle von Leberabscessen innerhalb der Literatur von 10 Jahren umfaßt, wird ausgeführt, daß das Vorkommen isolierter Einzelabscesse in der Leber doppelt so häufig ist wie das von multiplen Abscessen. *Vielfach bleibt die Ursache unklar. Nur in 14 Fällen seiner* Zusammenstellung war eine Appendicitis als Ausgangspunkt anzusehen, in 6 Fällen *eine Gallenwegsinfektion*, in 6 Fällen Magengeschwüre, in je 2 Fällen Pankreatitis, thrombosierte Hämorrhoiden und Diverticulitis, in Einzelfällen je einmal eitrige Infektion einer einfachen Cyste, Narben nach Amöbenabsceß und traumatisches Hämatom.

*Klinisch* können solitäre oder auch multiple Abscesse vorliegen, ohne irgendwelche nennenswerte Symptome oder auch *Beschwerden hervorzurufen*. Auch können dabei Fieber, Leukocytose und alle anderen unspezifischen Reaktionen fehlen. *Es kann auch wenn der Ausgangspunkt* der Erkrankung festzustellen ist, ein völlig symptomloses Intervall bestehen, bis der Absceß sich bemerkbar macht. So kann z. B. erst nach Wochen oder gar Monaten ein Absceß nach einer Appendixoperation nachzuweisen sein, wie oben schon für den Amöbenabsceß betont wurde. Ein solcher Absceß wird sich dann erst bemerkbar machen, wenn er solitär oder multipel in seinem Wachstum zunimmt und ein Tiefertreten des unteren Leberrandes oder ein Hochdrängen des Zwerchfells zur Folge hat. Selten wird er als isolierte *Vorwölbung schon tastbar sein*. In diesen Fällen wird erst allmählich der septische Charakter der Erkrankung in Erscheinung treten. Viel häufiger ist allerdings, daß ein Leberabsceß schon früh mit remittierendem Fieber, hoher Leukocytose, starker Beschleunigung der Blutsenkung und gelegentlichen *Schüttelfrösten beginnt*, also den Stempel einer septischen Erkrankung trägt. So bietet also der Leberabsceß

zumal in seiner chronischen Form klinisch ein durchaus wechselhaftes Bild Es kann auch nur hohes Fieber mit einer mäßigen Lebervergrößerung bestehen die keine umschriebene Schmerzhaftigkeit des Organs nachweisen läßt Ikterus gehört nicht zum Bilde des Leberabscesses er kann aber im Verlauf der Erkrankung auftreten wenn ein Absceß an der Unterfläche der Leber den Choledochus komprimiert Die Milz ist nur ausnahmsweise vergrößert Funktionsprüfungen der Leber lassen einen im Stich da ja genügend intaktes Leberparenchym vorliegt Ascites kommt nur selten vor wenn durch den Absceß eine Kompression der Pfortader erfolgt oder thrombophlebitische Prozesse im Pfortaderstamm vorliegen

Öfters jedoch klagen die Patienten bei weiterem Wachstum der Abscesse über Druckgefühl im rechten Oberbauch und über unbestimmte Schmerzen im 8 Intercostalraum Nur manchmal tritt eine schmerzhafte Vorbuckelung des bevorzugt befallenen rechten Leberlappens auf Wenn sich hier auch noch eine Fluktuation nachweisen läßt so ist die Diagnose so gut wie gesichert Auch ohne diese ist eine reflektorische Kontraktur des rechten Musculus rectus abdominis bemerkenswert die die Kranken veranlaßt eine charakteristische nach rechts geknickte Haltung einzunehmen als trügen sie ihren Absceß unterm Arm wie es *Robert Koch* für den Amöbenabsceß ausdrückte Bei oberflächlichen Abscessen ist auch ein manchmal zu beobachtendes umschriebenes Hautödem am rechten Oberbauch beschrieben worden Beim Sitz eines Abscesses an der Leberkonvexität kann es zu dyspnoischen Beschwerden und Schmerzen bei der Atmung infolge Hochdrängung des Zwerchfells kommen ja gelegentlich zu Begleitpleuritis mit Reiben und serösem Erguß *Bourne* gibt als charakteristisch auch den Lendenschmerz an

Der *Verlauf* von Leberabscessen zumal wenn sie multipel vorhanden sind und keine Möglichkeit operativen Vorgehens besteht ist so gut wie immer deletär Der Kranke geht unter den toxischen Erscheinungen eines immer mehr septisch verlaufenden Krankheitsbildes unter zunehmender Kachexie rettungslos zugrunde da auch Antibiotica den Ablauf des lokal bleibenden Geschehens nicht immer werden verhindern können Fälle von Spontanheilung die berichtet werden stellen wohl äußerste Seltenheiten dar Bei oberflächlich liegenden Abscessen besteht die Gefahr der Perforation in die freie Bauchhöhle in den subphrenischen oder subhepatischen Raum ja es kann zum Durchbruch in die Pleurahöhle und selbst in das Perikard kommen Beim Amöbenabsceß erfolgen Spontanperforationen mit Vorliebe in den rechten subphrenischen Raum Spontanheilung mit Durchbruch durch die Bronchien und Entleerung des Eiters auf diesem Wege wie sie schon beschrieben wurde wird ein sehr seltenes Ereignis bleiben Die Mortalität von Leberabscessen auch wenn sie chirurgisch angegangen werden können wird immer noch auf 33—73% veranschlagt während die der Abscesse bei denen kein chirurgischer Eingriff möglich ist auf 90—100% geschätzt wird

*Differentialdiagnostisch* ist gegenüber subakuten und chronischen Lebererkrankungen der Allgemeinzustand mit seinem septischen Charakter entscheidend In den Fällen der Zusammenstellung von *Bourne* war bei $^1/_3$ der Fälle die Leber weder vergrößert noch druckempfindlich bei $^2/_3$ machte sich jedoch röntgenologisch eine Lebervergrößerung bemerkbar Ikterus bestand nur in $^1/_4$ der Fälle das Verhalten der Leukocyten war durchaus wechselnd und bei $^3/_4$ der untersuchten Fälle blieb

die Blutkultur steril Schwierigkeiten kann besonders die Abgrenzung gegenuber einer eitrigen Cholecystitis oder Cholangitis sein, wobei daran zu denken ist, daß gerade diese beiden Krankheitszustande in Absceßbildung ubergehen konnen Es ist durchaus charakteristisch, daß ein Leberabsceß lange Zeit unerkannt bleiben kann und unter den verschiedensten Fehldiagnosen lauft Man muß also bei unklaren septischen Zuständen immer auch an den Leberabsceß denken

Von Probepunktionen wird wegen der Gefahr einer Peritonitis dringend abgeraten, es sei denn, daß der Chirurg nach Probelaparotomie die Punktion ausfuhrt Aus denselben Grunden ist auch eine Laparoskopie kontraindiziert

Die *Therapie* ist dann, wenn es sich um einen solitaren Absceß handelt und der genaue Sitz nachgewiesen ist, immer eine chirurgische Liegen multiple Abscesse vor, so kommt auch ein chirurgisches Vorgehen nicht in Betracht Leberabscesse bei Amobendysenterie konnen, wenigstens im Anfangsstadium, mit Emetin zur Heilung gebracht werden Der Kranke erhalt am 1 Tage 0,05 g salzsaures Emetin mit 2—3 cm³ physiologischer Kochsalzlosung intravenos eingespritzt Bei guter Vertraglichkeit werden am 2 Tag 0,1 g intravenos und von da ab jeden 2 Tag dieselbe Dosis bis insgesamt 7 Injektionen verabreicht Dazu konnen fur einige Wochen 3mal taglich 2—3 Pillen Yatren per os gegeben werden Nach einer Pause von 6 Wochen wird die Emetinkur in demselben Turnus wiederholt Der Erfolg kann manchmal verbluffend sein Nach wenigen Injektionen schon verandert sich das schwere Bild mit Fieberabfall und Ruckgang der Leukocytose Bei großeren und weiter fortgeschritteneren Fallen muß jedoch chirurgisch eroffnet werden Nach Melchior soll Emetin auch bei anderen, nicht durch Amoben hervorgerufenen Leberabscessen wirksam sein

Die Behandlung mit Antibiotica ist naheliegend, es muß aber darauf hingewiesen werden, daß ihre Wirkung bei lokalen Eiteransammlungen, wie es der Leberabsceß darstellt gegenuber allgemein septischen Prozessen bekanntermaßen nicht so sicher erhofft werden kann Allerdings sind Beobachtungen von Erfolgen mit langdauernder Penicillinbehandlung in großen Dosen berichtet worden Aber man sieht doch immer wieder Mißerfolge, was zum Teil daran liegen mag daß die spezifischen Erreger sich im Einzelfall meist nicht feststellen lassen und demnach nicht gezielt vorgegangen werden kann Sind auch die Aussichten nicht erheblich, so wird doch immerhin nach den sparlichen Erfolgsangaben ein Versuch mit einem Antibioticum mit moglichst breitem Wirkungsspektrum angezeigt sein, vor allem, wenn die Art der Erreger nach dem Ausgangsherd vermutet werden kann In manchen Fallen soll mit Penicillin zum mindesten die Aussicht eines chirurgischen Eingriffs verbessert werden

## C. Die Parasiten der Leber

### Die Echinokokkenkrankheit der Leber

Die Echinokokkenkrankheit entsteht durch die Entwicklung der Finne des Hundebandwurms der Taenia echinococcus, deren blasige Jugendform der Echinococcus cysticus ist Der Hund infiziert sich durch die Aufnahme von finnenhaltigem Fleisch des Schlachtviehs vor allem von Schafen aber auch von Schweinen und Rindern

Im Magendarmkanal des Hundes kommt es zur Entwicklung des Bandwurms der sehr klein etwa 5—6 mm lang ist und nur 3 Glieder besitzt Die befruchteten embryonalhaltigen Eier werden vom Hund mit dem Kot ausgeschieden Beim Umgang mit Hunden gelangen sie durch Unsauberkeit besonders durch das Schlecken lassen von Hunden aber auch durch Verunreinigung von Nahrungsmitteln mit Hundekot in den menschlichen Darm Dort wird durch die Verdauung der Eihulle der Embryo frei und wandert durch die Pfortader in die Leber Im Gegensatz zu anderen Organen wie Lunge und Gehirn ist die Leber eine Pradilektionsstelle der Ansiedlung Die Entwicklung der Embryonen in der Leber erfolgt nur sehr langsam erst nach 5 Monaten erreichen sie eine Große von 15—20 mm Es kommt zur Bildung der Echinokokkenblase mit einer aus geschichteten Lamellen bestehenden Wand Die Vermehrung beim Menschen kann auf 2 Wegen erfolgen Der seltenere Weg ist der daß an der Innenwand der Cysten zunachst solide Zapfen heraussprossen die sich allmahlich im Inneren aushöhlen In diesen Hohlraumen bilden sich die Kopfanlagen die Scolices aus die mit 4 Saugnapfchen und einem Hakenkranz versehen sind Wesentlich haufiger erfolgt beim Menschen die Vermehrung der Finnen durch Bildung der sog Tochterblasen Sie sind genau wie die Mutterblasen gebildet Sie wollen sich nach dem Inneren der Cyste vorlosen sich allmahlich von dem Mutterboden los um frei in der Cystenflussigkeit zu schwimmen Auf die gleiche Weise entstehen aus den Tochterblasen wieder weitere Enkelblasen So kann es bei langem Bestehen zu zahlreichen Blasenbildungen kommen deren Zahl bis mehrere hundert betragen kann Nicht immer kommt es zu solcher Ausbildung von Tochter und Enkelblasen Es kann sich auch nur eine einzige Blase bilden die frei von endogener Blasenbildung bleibt entweder weil es zu keinen Fortpflanzungsvorgangen gekommen ist oder weil ein nachtragliches Absterben von Scolices keine weiteren Tochterblasen zustande kommen ließ Die Blasen wachsen im Lauf der Jahre zu machtigen Cysten mit vielen Litern Inhalt aus

Bei diesem *cystischen* fruher *unilokular* genannten Echinokokkus der immer großere Ausmaße annimmt kommt es dementsprechend zu einer fortschreitenden Verdrangung des Lebergewebes Um die Echinokokkusblase bildet sich eine Granulationsschicht und eine dichte bindegewebige Hulle Das umgebende Lebergewebe wird atrophisch kann aber durch Hypertrophie anderer Leberteile ersetzt werden Bei ubergroßem Wachstum kann Druck auf die Gallengange oder auch durch Einbrechen in einen Gallengang und Verschluß der Ductus hepatici ein mechanischer Ikterus auftreten Kommt es infolge der Zunahme des Drucks oder bei Traumen zu einem Platzen einer Echinokokkusblase so kann es zur Ausstreuung von Tochterblasen in die freie Bauchhohle in Magendarmkanal Pleura oder Lunge kommen Seltener erfolgt ein Einbruch in die Blutbahn Erfolgt eine Infektion der Blase so kann sich ein Absceß bilden Mitunter aber sterben die cystischen Echinokokken ab und es kann auf diesem Wege zu Spontanheilung durch Schrumpfung und Verkalkung kommen (Abb 55)

kleinen, ebenfalls mit feingestreiften Membranen (Cuticula) umschlossenen Cystchen durchsetzt, die von einem zellreichen, vielfach große Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe eingeschlossen werden Das mit Cysten durchsetzte Lebergewebe wird nekrotisch und mit Narben durchsetzt, so daß mit der Zeit eine harte, weiße, strukturlose Gewebsmasse entsteht, die wie wurmstichiges Holz durchlochert aussieht Der *infiltrierend wachsende Echinokokkus*, wie ihn *Veiel* genannt hat, kann einen tumorartigen Eindruck machen Es kommt in hoherem Maße als beim cystischen Echinokokkus zu Druckerscheinungen und Verlegung von Gallengangen



Abb 54 Ausgeheilte Echinokokkus-Krankheit Viele verkalkte, kleine Cysten, vorwiegend im Bereich des rechten Leberlappens Adhasionsstrange zwischen Leberoberflache und vorderer Bauchwand Breite Verwachsungen am unteren Pol der Gallenblase

mit Auftreten eines mechanischen Ikterus Auch der alveolare Echinokokkus kann gelegentlich spontan ausheilen und sich nur durch mehr oder weniger ausgedehnte Verkalkungsprozesse in spaterer Zeit kenntlich machen Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob es sich bei den beiden verschiedenen Formen der Echinokokkenkrankheit in der Leber um verschiedene Varietaten des Hundebandwurms handelt Die neuen Feststellungen von *Vogel* sprechen für diese Annahme Er unterscheidet den *Echinococcus fremulosus* von dem *Echinococcus multilocularis*

Die Echinokokkenkrankheit kommt vorwiegend in Suddeutschland, Tirol, Schweiz, Rußland Island und Ungarn vor In großen Gebieten Deutschlands, z B in Norddeutschland, soll sie nicht vorkommen, jedoch ist der cystische Echinokokkus in den Ostseelandern bekannt, wahrend der alveolare Echinokokkus sich haufiger in Süddeutschland findet Es sind sog Echinokokkenherde oder Echinokokkennester bekannt, was hauptsachlich mit der Durchseuchung des Schlachtviehs mit Finnen und der Gelegenheit zur Verbreitung durch Hunde zusammenhangen mag

*Klinisch* kann ein cystischer Echinokokkus in der Leber lange Zeit bestehen, ohne irgendwelche Symptome hervorzurufen. Nicht selten werden erst auf dem Sektionstisch verkalkte Echinokokkencysten als Nebenbefund festgestellt, ohne daß der Patient im Leben irgendwelche Krankheitserscheinungen geboten hat. Meist wird der Kranke nur zufällig auf eine kugelige Vorwölbung in der Oberbauchgegend aufmerksam, oder es wird anläßlich einer Allgemeinuntersuchung eine solche auffällige Formveränderung seiner Leber festgestellt. Man findet einen Tumor, der sich prall und hart wie sonstige Tumoren anfühlt oder eine prallelastische Beschaffenheit aufweist. Das sog. Hydatidenschwirren, das beim Beklopfen eine stärkere wellenartige Erschütterung der Vorwölbungen erkennen lassen soll, ist zweifellos viel seltener als allgemein angenommen wird. Ich erinnere mich nicht, es je mit Sicherheit beobachtet zu haben. Die Diagnose eines cystischen Echinokokkus kann durch Röntgenuntersuchung gestützt werden, wenn sich vielfach nur unter Anwendung eines Pneumoperitoneums eine kugelige Vorwölbung an der Leberkonvexität nachweisen läßt. Der Allgemeinzustand bleibt dabei unbeeinflußt, es besteht kein *Fieber, und es kommt zu keiner Gewichtsabnahme. Erst bei stärkerem Wachstum* der Blase kann es zu Spannungsgefühlen im Oberbauch kommen, die nicht selten, wie laparoskopische Beobachtungen ergeben, viel eher als durch direkten Druck durch perihepatitische Veränderungen und Ausbildung von Adhäsionssträngen nach der Bauchwand und Zugwirkungen an diesen erklärt werden können. Es kann auch zu Verdrängungserscheinungen von Magen, *Darm oder Zwerchfell* kommen. *Ikterus* besteht nicht, nur wenn Kompressionserscheinungen an der Leberpforte hinzutreten. Die Leberfunktionsprüfungen ergeben ein negatives Resultat.

Der alveoläre oder infiltrierend wachsende Echinokokkus zeigt ebenfalls ein langsames Wachstum und hat, wie der cystische Echinokokkus, einen lange Jahre symptomlosen Verlauf. Mitunter wird der alveoläre Echinokokkus erst entdeckt, oder vielmehr der Kranke wird darauf aufmerksam, wenn Ikterus auftritt, also wenn die Krankheit schon weit fortgeschritten ist und Kompression auf die Gallengänge erfolgt. Man findet dann meist eine vergrößerte und ausgesprochen harte Leber mit höckerigen Vorwölbungen, die den Eindruck einer Metastasenleber oder einer hypertrophischen Lebercirrhose erweckt. In diesem Stadium treten dann allmählich Klagen über Druck im Oberbauch, Nachlassen des Appetits und Gewichtsabnahme auf. Unter zunehmender sekundärer Beteiligung des Leberparenchyms und Hinzutreten dystrophischer Prozesse kann es zu unaufhörlichem Verfall und Tod im Coma *hepaticum kommen. Andererseits kann auch die Echinokokkenkrankheit* unter Vernarbung und diffuser Verkalkung der einzelnen kleinen Cysten, die sich vorwiegend im rechten Leberlappen finden (Abb. 54), zur Ausheilung kommen. Man findet dann den Befund einer ausgedehnten Narbenleber mit denselben klinischen Erscheinungen einer harten, vergrößerten und gehöckerten Leber, wie sie oben beschrieben wurde. Dabei können die Kranken trotz bestehendem Ikterus in ihrem *Allgemein*zustand so wenig beeinflußt sein, daß sie ihrer beruflichen Tätigkeit einigermaßen nachkommen können. Je nach der wechselnden diffusen Beteiligung des Leberparenchyms können die Leberfunktionen teilweise gestört sein, aber auch unbeteiligt bleiben. Ganz selten kommt es zu Ascites oder Portalkreislaufstörungen mit

Erweiterung der Bauchvenen, wenn durch den Echinokokkus eine Einengung der Portalvenen erfolgt ist.

Die *Diagnose* einer *Echinokokkenkrankheit* sowohl beim cystischen wie beim alveolaren *Echinokokkus* kann oft erhebliche Schwierigkeiten machen. Neben der Formveränderung der Leber ist wesentlich das Verhalten der Eosinophilen im Blut. Es kann zu einer Eosinophilie bis zu 50% kommen, jedoch kann auch keine Erhöhung der Eosinophilen zu beobachten sein. Bei der weiten Verbreitung sonstiger Wurmkrankheiten ist auf jeden Fall Untersuchung des Stuhles auf Wurmeier vorzunehmen, um solche auszuschließen. Mäßig erhöhte Werte werden oft nicht



Abb. 55. Spontan geheilte Echinokokkus-Blase. Auf dem Bild ist die geschrumpfte und verkalkte Echinokokkusblase dargestellt, die im medialen Abschnitt des rechten Leberlappens liegt. Die Gallenblase war weiter lateral von normaler Form, Farbe und Größe sichtbar.

sicher auf Echinokokken zu beziehen sein. Dasselbe trifft auch für die Komplementbindungsreaktion nach *Weinberg, Ghedini* zu, die auch bei sicherem Echinokokkenbefall negativ ausfallen kann. Am ehesten ist noch Klärung durch die Intracutanprobe nach *Botteri* oder *Casoni* zu erreichen, wenn nach Injektion von 0,1—0,3 cm³ mit Chloroform versetzter sterilisierter Cystenflüssigkeit bzw. des fertigen Echinokokkenantigens *Hoechst* nach wenigen Minuten als Frühreaktion eine intensive Quaddelbildung und nach 24 Stunden als Spätreaktion eine intensive Rötung der Injektionsstelle an der Haut mit Allgemeinerscheinungen auftritt. Auch eine Röntgenuntersuchung kann, wenn sich schon Kalkablagerungen gebildet haben, einen Hinweis für eine Echinokokkenkrankheit ergeben (Abb. 56a und b). Von einer *Punktion der Cyste* ist aufs entschiedenste abzuraten, da durch Austritt der Cystenflüssigkeit in den Bauchraum und das Peritoneum allergische Zustände von bedrohlichem Ausmaß auftreten können. Im Gegensatz dazu ist *eine Laparoskopie in jedem Falle angezeigt*, da schon die makroskopische Inspektion eine diagnostische Klärung bringen kann.

Ein Beispiel gibt folgender Fall:

E. S. ♀ 40 J. 1935 Laparotomie wegen einer „Lebergeschwulst“, die sich dabei als inoperabel erwies. In der Zwischenzeit subjektiv beschwerdefrei. Jetzt seit mehreren Monaten Druck im rechten Oberbauch, Schwindel, subfebrile Temperaturen. Bei der Palpation war die Leber insgesamt vergrößert, etwa in der Gallenblasengegend ließ sich ein



a



b

Abb. 56 a u. b. Mehrere verkalkte Echinokokkus-Blasen. Bei (a) gleichzeitige Darstellung der Gallenblase mit Biligrafin.

kugelförmiger Tumor tasten. Die Patientin war vom Hausarzt in eine chirurgische Abteilung eingewiesen worden, dort konnte man sich jedoch zur Relaparotomie nicht entschließen. Wegen dauernder Beschwerden erfolgte 1953 die Einweisung auf meine Abteilung. Bei der Cholecystographie fand sich eine funktionstüchtige wohlgeformte Gallenblase ohne Anhalt für Konkremente. Auf den Gallenblasenschatten projizierte sich ein apfelgroßer runder Schatten, dessen Randbezirke Kalkeinlagerungen aufwiesen, die in Kreisform angeordnet waren. Bei der Laparoskopie fand sich das in Abb. 55 dargestellte Bild.

Hier handelte es sich um eine spontangeheilte Echinokokkencyste, die dauernd zu Beschwerden führte und den Verdacht auf einen malignen Tumor erweckte. Im Verein mit dem Röntgenbild brachte die Laparoskopie die Klärung, daß es sich um einen *umschriebenen krankhaften Befund mit ausgedehnter Narbenbildung* und

Adhäsionen handelte Die Eosinophilen waren nicht erhöht, die Komplementbindungsreaktion fiel negativ aus Erst die stark positive Intracutanprobe lieferte den Beweis, daß es sich um einen Echinokokkus handelte Bei der Operation mit Resektion des befallenen Leberabschnittes (Prof Reichle) fand sich eine große, mit nekrotischem Material gefüllte Zerfallshöhle, aber keine Echinokokkenbestandteile mehr Nach der langen Anamnese ist anzunehmen, daß in der Zwischenzeit durch Absterben der Echinokokken Selbstheilung erfolgte, aber noch eine Resthöhle mit Narbenbildung und Verkalkung zurückblieb Die Patientin ist seitdem völlig beschwerdefrei



Abb 57 Leberpunktat bei Echinokokkus

Eine gezielte oder auch blinde Punktion bei Echinokokkus ist aus den obengenannten Gründen streng kontraindiziert In der Abb 57 wird das histologische Präparat eines Leberzylinders wiedergegeben Es stellt dies einen Zufallsbefund dar da bei diesem Falle die Punktion wegen Verdacht auf Tumor oder Lebercirrhose vorgenommen wurde An Echinokokkus wurde nicht gedacht Die Abbildung zeigt jedoch den einwandfreien Befund eines alveolaren Echinokokkus

Eine innere Therapie der Echinokokkenkrankheit gibt es nicht Beim cystischen Echinokokkus kann Operation erwogen werden wenn wie beim Absceß, die Lokalisierung einwandfrei erfolgte Beim alveolaren Echinokokkus ist dagegen wegen seines unberechenbaren infiltrierenden Wachstums kein Erfolg zu erwarten Eine direkte Leberbehandlung kommt nur dann in Frage, wenn sich diffuse Schädigungszeichen des Parenchyms bemerkbar machen

## Andere parasitäre Erkrankungen der Leber

Die bei uns in Deutschland seltener, aber in den letzten Jahren etwas häufiger beobachtete *Leberegelkrankheit (Fasciolosis)* wird durch Infektion mit Distomum hepaticum oder nach der neuen Nomenklatur Fasciola hepatica hervorgerufen Der

große Leberegel der auch in Deutschland bei Rindern Schafen Schweinen Ziegen und Wild gefunden wird infiziert aber den Menschen selbst nur sehr selten Der Erreger macht einen komplizierten Entwicklungsgang durch der in kleinen Wasser schnecken (Lymnaea) uber Zwischenstufen sogenannte Cercarien entstehen laßt die nach Encystierung an feuchten Grasern und Pflanzen sich zu Metacercarien aus bilden Diese sind dann in der Lage Saugetiere und Menschen bei Aufnahme in den Magendarmtractus zu infizieren Nach Durchbrechung der Darmwand gelangen sie in die Bauchhohle und von da in die Leber oder aber auf dem Blutwege durch die Pfortader oder durch direktes Eindringen vom Darm her in die Gallen wege Erst in diesen entwickeln sich die Metacercarien zu geschlechtsreifen Leber egeln

*Aus dem Parasitenbefall entwickelt sich eine chronische intrahepatische Cholan* gitis und in deren Gefolge eine Cholangiohepatitis Die Kranken weisen einen zu nachst uncharakteristischen Befund mit einer Lebervergroßerung auf bei der hoch stens eine zunehmende Eosinophilie auf den parasitaren Charakter hinweist Ge legentlich kann es zu einer cholangitischen Cirrhose kommen einige Male ist Karzinombildung beschrieben worden Das Auftreten von primaren Karzinomen im Anschluß an die verschiedensten Wurmkrankheiten wird ja wie fruher hervor gehoben vor allem in den asiatischen Landern gehauft beobachtet

Die *Diagnose* kann manchmal durch Nachweis der Eier im Duodenalsaft erhartet werden

*Therapeutisch* empfiehlt sich eine komb nierte Emetin Fuadin Kur

Die Infektion mit *Distomum felineum* die dasselbe Krankheitsbild hervorruft soll nach *Lepehne* in Ostpreußen vor allem bei Fischern und Anwohnern des Kurischen Haffs beobachtet worden sein und auch dort nur in seltenen Fallen

Das Befallensein mit *Spulwurmern (Ascaris lumbricoides)* fuhrt nur in seltenen Fallen zu einer Beteiligung der Leber Nur in den Nachkriegszeiten mit gehauftem Wurmbefall kam es zu einer Haufung solcher Falle bei denen die Ascariden einwanderung durch die Gallenwege bis in das Lebergewebe zu schweren cholan gitischen Erscheinungen fuhrte ja selbst zu Leberabscessen durch Ascaridennester

Der *Bandwurm* (Taenia saginata solium oder Botriocephalus) fuhrt primar nicht zu einer Leberschadigung Jedoch ist bei der Anwendung des Extr filicis maris zur Abtreibung Vorsicht geboten weil gelegentlich dadurch eine toxische Hepatitis ent stehen kann die aber bei Innehaltung der gebotenen Maximaldosis in kurzem wieder behoben werden kann

# Literatur


*Abeatici, S.*, und *Campi, L.* Acta Radiol 36 (1951), S 383 — *Abrami, P*, und *Wallich, R* C r Soc Biol Paris 101 (1929), S 291 — *Adlersberg, D*, und *Minibeck, W* Z klin Med. 129 (1936), S 392 — *Adlersberg, D*, und *Porges, O* Biochem Z 150 (1924), S 348 — *Ågering, H* Uppsala Läk For Förh 55 (1950) S 177. — *Albot, G.*, Hepatites et Cirrhoses Paris 1936 — *Albot, G*, *Herman, J.*, und *Cortecille, M.*, Presse Med (1953), S 589 — *Alder, A* Corresp Bl Schweiz Ärzte 48 (1918), S 1405 — *Altenburger, E*, und *Ley, H* Med Mschr 3 (1949), S 515 — *Aschoff, L* Verh dtsch. Ges. Inn Med 44 (1932), S 261. — *Altmann, H W* Frankf Z Path 60 (1949), S 376 — *Altmann, H W*, und *Kuhn, H. A* Klin Wschr 1949, S 44 — *Atkinson, M*, *Paton A*, und *Sherlock, S* Lancet 1954, S 128 — *Axenfeld, H*, und *Brass, K.* Frankf Z f Path 59 (1948), S 281, *Dies.*, Wien klin Wschr 1949, S 180

[illegible] — *Banti* Semaine M [illegible] *Shorr, H M.*, und *El* [illegible] Klin Wschr 1933, S 14[illegible] — *Baumgarten J* Med Klin 194[illegible], S [illegible] und 194[illegible], S [illegible], *Ders* Physiol u Pathol des Bilirubinstoffwechsels Thieme, Stuttgart 1950 — *Beckmann, K* Dtsch med [illegible] (1900), S 162 *Ders* Hepa- [illegible] -inger, [illegible] *Beckmann, K.*, *Brugel, H.*, und [illegible] -n, K., und *Janssen, S* Therapie der Gegenw 1944 1/2 — *Beckmann, K*, und *Mirsalis, T* Dtsch. Arch klin Med 159 (1928), S 129 — *Beckmann, K*, und *Wagner, W* Klin Wschr 1944, S 366 — *Benda, L*, *Rissel, E*, und *Thaler, H* Dtsch. Arch klin. Med. 197 (1950), S 477 — *Benhamou u Mitarb* Paris Med 23 (1933), S 126 — *Berg, H H*, und *Martini, G A* Verh Dtsch Ges Inn Med 55 (1949), S 322. — *Bergenfeldt, E* Acta Chir Scand (Stockh) 98 (1949), S 311 — *von Bergmann, G.* Med Klin 1948, S 276 Ders Klin. Wschr 1927, S 776 *Ders* Verhandl d dtsch Ges f Verdgs Krh [illegible] Inn Med 6 u 7 Aufl., Springer 1949 — *Bergstrand, H* [illegible] Thieme, Leipzig 1936 — *Berman, C* [illegible] (1941), S 11 — *Berman, J K.* Arch Surg 62 (1951), S 810 und 65 (1952) S [illegible] — *Best, O H*, *u Mitarb* Brit med J 1949 S 1001 — *Bjoerneboe M*, *Jersild, M*, *Lindbork, K*, *Thayssen, E H.*, und *Rys-sing E* Lancet 1948 S 86 [illegible] S 615 *Ders* Ann Surg 128 (1948) S 825 — [illegible] -9 — *Bock H E*, *von Oldershau* [illegible] 1935 S 985 — *Bodansky A J* [illegible] -1 — *Borensztejn, D* Lancet 1948 [illegible] *Boh-ring R* Med Klin 1949 S [illegible] -H — *Bourne W A* Lancet 1954 S 1093 — *von Brandis* [illegible] (1950), S 471 — *Brass, K* Dtsch med. Wschr 1949 S 733 — *Brentano, C* Z exper Med 98 (1936) S 677 — *Broicher H* Dtsch Arch klin. Med 201 (1954) S 361 — *Brugel, H* Dtsch med Wschr 1953 S 711 u 747 Ders Vortrag Bad Bertrich 1955 — *Brügel, H*, und *Mertz, D P* Dtsch med Wschr im Druck. — *Brügel, H*, *Mertz, D P*, und *Dorker*,

*O* Dtsch med. Wschr 1956 S 1679 — *Brugel H* und *Pietronka H* Dtsch med Wschr 1955 S 1002 — *Brugsch Th* Lehrb Inn Med 11 u 12 Aufl Bd I Urban und Schwarzenberg Berlin und Munchen 1947 — *Buchmann P* und *Schen G* Dtsch med Wschr 1948 S 634 — *Burger M* Dtsch med Wschr 1943 S 687 — *Buchmann P* und *Schule B* Med Klin 1949 S 881 — *Butt H R* und *Mason H L* Gastroenterology 26 (1954) S 829 — *Buttengeiger K H* und *Lange J* Dtsch Arch klin Med 199 (1952) S 633

*Cachera R u Mitarb* Semaine Hop Paris 70 (1953) S 3613 und (1952) S 1085 — *Cachera R* und *Piquet B* Arch Mal Ap Digest 38 (1949) S 5 — *Caroli Z* Acta Gastr
med
*Cl ab*
— *C*
*arb* J amer med Assoc 1955 S 1413 — *Chauffard* Semaine Méd 28 (1908) S 49

*D Allaines F u Mitarb* Semaine Hop Paris 1950 S 1747 — *Darmady E M* Brit med J 1945 S 795 — *Davidson L S P* Lancet 1949 S 197 — *Davis W D* und *Arrowsmith W R* J Labor Clin Med 39 (1952) S 526 — *Demeulenaere L* Acta Gastroenterol Belg 13 (1950) S 872 — *Denzole M J* Schweiz med Wschr 1947 S 330 — *Dible J H McMichael J* und *Sherlock S* Gastroenterology 9 (1947) S 736 — *Dick W* Dtsch med Wschr 1942 S 1137 — *Dietrich A* Allg Path u Path Anat 8 Aufl Hirzel Stuttgart 1948 — *Doglıotti A M Abeatici S* und *Campi L* Verhdlgn Kongr Gastroenterol Paris 1954 S 59 — *Droller H* Brit med J 1945 S 623 — *Ducci H* J amer med Assoc 135 (1947) S 694 — *Dudus O F* Z Inn Med 4 (1949) S 417

*Elliott W* Z klin Med 106 (1927) S 529 — *Eisenmenger W J u Mitarb* J Labor Clin Med 34 (1949) S 1079 — *Emmerich R* Z exper Med 109 (1941) S 104 und 110 (1942) S 667 — *Epping H* Klin Wschr 1950 S 2 — *Epping H* und *Schleuss E* Berl med Z 1951 S 9 — *Eppinger H* Die hepatolienealen Erkrankungen Springer Wien 1937 *Ders* Verh Dtsch Ges f Verdg Krhn 6 (1926) *Ders* In Krauss Brugsch Spez Pathol u Therap Inn Krhn Bd 6 Teil 2 Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1923 — *Essen K W* und *Lembke A* Verhdln d Dtsch Ges f Inn Med 54 (1948) S 280 — *Eucker H* Arch Inn Med 1 (1949) S 171

*Faloon W W u Mitarb* J Labor Clin Med 41 (1953) S 598 — *Felix K* und *Teske R* Z physiol Chem 267 (1941) S 173 — *Feigefisch F* Dtsch Arch klin Med. 197 (1950) S 709 — *Fernando P B Medonza O K* und *Rajasuriya P K* Lancet 1948 S 205 — *Fiebig W* Klin Wschr 32 (1954) S 193 — *Fiessinger U* Foie et Pancreas Masson Paris 1927 Syndromes et Maladies Masson Paris 1942 Rev Gen Clin. et Thér 50 (1936) S 241 — *Flugel K* Inaug Diss Freiburg 1950 — *Franke K* Med Klin 1931 S 94 *Ders* Z klin Med 148 (1951) S 97 — *Francke H* Pathogenese und Therapie der Cholangitis Enke Stuttgart 1955 — *Franklin M W Bean B* und *Hardin K* Amer J med Sci 219 (1950) S 559 — *Franklin M M Salk R Steigman F R* und *Popper H* Amer J clin Path 18 (1948) S 273 — *Frey E* Dtsch med Wschr 1953 S 1622 — *Frey U* Schweiz med Wschr 1949 S 492

*Gaetler O H* Amer J clin Path 15 (1945) S 452 — *Ganssien M* Neue Dtsch Klin 4 Erg Bd 1936 S 607 *Ders* Dtsch Arch klin Med 140 (1922) S 210 *Ders* Klin Wschr 1927 S 1979 — *Gallison D T* und *Skinner D* New England J Med 243 (1950) S 47 — *Gattner H* Med Klin 1949 S 246 — *Gebhardt F* und *Voegt H* Dtsch med Wschr 1944 S 450 — *Gellis S S* und *Janeway Ch A* New England J Med 239 (1949) S 503 — *Gerstenberg H W* Zit n Voit Klin Wschr 1948 S 176 —

*Gfrorer D* Dtsch med Wschr 1954 S 805 — *Gilbert A* und *Lereboullet P* Semaine
Med 1901 S 241 — *Gian Syracusa J E* und *Althausen T L* J amer med Assoc
134 (1947) S 589 — *Gillman J* Brit med J 1944 S 149 — *Gillman J* und *Gillman*
*T* Lancet 1948 S 169 — *Girwood J* Practitioner 1952 S 249 — *Glynn L E*
*Himsworth H P* und *Lindau O* Brit J exper Path 29 (1948) S 1 — *Goedtler A*
Med Wschr 3 (1949) S 531 — *Goodwin J* Brit med J 1948 S 64 — *Grassmann W*
*Hannig K* und *Knedel W* Dtsch med Wschr 1951 S 333 — *Gros H* und *Weiss H*
Med Klin 1954 S 551 — *Gutzeit K* Z klin Med 142 (1943) S 422 — *Ders* Münch
med Wschr 1950 S 1161 — *Gtooanouć V* und *Hauptmann E* Verhdlgn Dtsch
Ges Inn Med 60 (1954) S 644

*von Haberer H* Münch med Wschr 1943 S 553 — *Haex A J Ch* und *van Beek*
*C* Tuberculosis and Aspiration Liver Biopsy Harlem 1955 — *Hahn H* Z klin Med
147 (1950) S 108 *Ders* Dtsch med Wschr 1951 S 629 — *Hanger jr F M* und
*Goodman A B* J amer med Assoc 115 (1940) S 263 — *Hartmann F R* Z Inn
Med 3 (1948) S 451 — *Ders* Dtsch Arch klin Med 202 (1955) S 107 — *Ders*
Z klin Med 147 (1951) S 443 — *Havens jr W P* *Kushlan S D* und *Green M R*
Arch Int Med 79 (1947) S 457 — *Havens jr W P* *Dickensheets J* *Bierly J N* und
*Eberhard Th P* Metabolism 1955 S 350 — *Hawkinson V* *Watson C J* und *Tur*
*ner R H* J amer med Assoc 129 (1945) S 514 — *Hegglin R* Dan Wschr 1949
S 330 — *Heilmeyer L* Dtsch Arch klin Med 179 (1936) S 292 — *Hirscher H*
Dtsch Gesdh wes 1950 S 814 — *Henle W u Mitarb* J exper Med 92 (1950) S 271
— *Hennemann G* Ärztl Wschr 1954 S 1205 — *Henning N* und *Fischer L* Klin
Wschr 1949 S 300 — *Herken H* Dtsch med Wschr 1953 S 8 — *Hicken U F*
*White L B* und *Cera A B* Surgery 21 (1947) S 309 — *Higgins H W* Amer J
med Sci 214 (1947) S 436 — *Hiller F R* Schwiegk Jores Lehrb Inn Med 6 u
7 Aufl Bd II Springer Heidelberg 1949 — *Hiller G J* *Huffman M R* und *Levey*
S J Clin Investig 28 (1949) S 322 — *Himsworth H P* Lectures on the liver and
its disease Scientif Publ 2 Aufl Blackwell Oxford 1949 — *Hoesch K* Klin Wschr
1922 S 2034 — *Hoff Fr* Med Physiol Thieme Stuttgart 1949 — *Hoffmann J* und
*Lisa J* Amer J med Sci 214 (1947) S 525 — *Holler G* Die epidemischen Gelbsucht
krankheiten Urban und Schwarzenberg Berlin und Wien 1943 — *Hornbostel H* Ver
hdlgn Dtsch Ges Inn Med Wiesbaden 1953 — *Howard R* und *Watson C J* Arch
Int Med 80 (1947) S 1 — *Hult H* Verhdlgn Dtsch Ges f Verdaugskrhn 15 (1950)
S 173

*Jahn D* Med Klin 1946 S 221 *Ders* Dtsch med Wschr 1949 S 229 *Ders* Ver
hdlgn Dtsch Ges Verdgskrhn 15 (1950) S 253 — *Jakobi J* Verhdln Dtsch Ges
Verdgskrhn 15 (1950) S 215 — *Jankelson J R* und *Milner L R* Rev Gastroenterol
16 (1949) S 130 — *Janovics T* und *Tak J* Schweiz med Wschr 1950 S 933 —
*Jasinski B* Schweiz med Wschr 1953 S 112 — *Jendrassik L* und *Cleghorn R A*
Biochem Z 289 (1936) S 1 — *Justin Besançon L* *Lamotte Barrillon S* und *Bar*
*bier P* Sem Hop Paris 26 (1950) S 1941

*Kalk H* Dtsch Arch klin Med 193 (1948) S 342 Dtsch med Wschr 1932
H 28 29 30 1947 S 308 u 471 1950 S 225 u 518 Beitr path Anat 109 (1947) S 589
Med Klin 1949 S 490 Z Ärztl Fortbdg 1930 S 620 Ärztl Wschr 1948 S 161
Fortschritte Diagn u Ther 1949 S 3 Cirrhose und Narbenleber Enke Stuttgart 1954 —
*Kalk H* *Bruhl W* und *Burgmann W* Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie
Thieme Stuttgart 1951 — *Kalk H* und *Wildhirt E* Med Klin 1950 S 531 Z klin
Med 153 (1955) S 354 — *Kikuth W* Z Hautkrht usw 8 (1950) S 377 — *Kimball*
*S W* *Chapyll H C* und *Sanes S* J amer med Assoc 134 (1947) S 662 — *King*
*E J* und *Armstrong A R* Canad med Assen J 31 (1934) S 367 — *Kirnberger F*
Klin Wschr 1947 S 222 — *Kirnberger E* und *Bopp A* Münch med Wschr 1954

S 1277 — *Kirnberger, E*, und *Martini G A* Dtsch Arch klin Med 197 (1950) S 268 — *Krarup N B* Klin Wschr 1943 S 401 — *Krarup, N B*, und *Roholm K* Acta med Scand (Stockh) 108 (1941) S 306 — *Koller F* Das Vitamin K Georg Thieme Leipzig 1941 — *Koller F*, *Rosenmund, H* und *Zuppinger A* Helvet. med Act 15 (1948) S 356 — *Kuhn H A* Arztl Forschung 3 (1949), S 561 — *Kuhn H A*, und *Ferstbauer E* Med Mschr 6 (1949), S 439 — *Kuhn H A*, und *Hitzelberger, A* Dtsch med. Wschr 1952 S 1562 — *Kuhn H J* Verhdlgn Ges Verdkrhn 15 (1950) S 104 — *Kuley M* Schweiz med Wschr 1949, S 365 — *Kunkel H G* und *Hoagland, C L* New England J Med 236 (1947) S 891 — *Kunkel H G* Bull N Y Acad Med 24 (1948) S 199 — *Kunkel H G* u *Mitarb* J clin Invest 27 (1948) S 305

*Larson E A*, *Evans G T* und *Watson C J* J Labor clin Med 32 (1947) S 481 — *Lasch Fr* Klin Med 5 (1950) S 212 — *Latby D H* *Shank R E*, *Kunkel, H G*, und *Hoagland Ch L* J amer med Assoc 133 (1947) S 1181 — *Leger L*, *Albot G* und *Arvay N* Press Med 1951 S 1230 — *Leibowitz S* Rev Gastroenterol 16 (1949) S 721 — *Lepehne G* Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege Lehmann, München 1930 — *Lichtman S S* Diseases of the Liver Lea and Febiger Philadelphia 1949 — *Lord J W* J amer med Assoc 136 (1948) S 767 — *Ludwig H* Z klin Med 141 (1942), S 758 — *Ludin H* Helvet med Acta 1950 S 340

*MacFee, W F* J amer med Assoc 141 (1949) S 171 — *MacLagan N F* Brit J exper Path 25 (1944) S 234 — *Madden J L* Rev Gastroenter 20 (1953) S 300 — *Mallet Guy P*, und *Jeanjean R* Presse Me 1947 S 509 — *Mancke R* und *Sommer J* Munch med Wschr 1936 S 1707 — *M koff N* Schweiz med Wschr 1954 S 547 — *Masshoff, W* Verhdln Dtsch Ges Ver krh Bad Cannstatt 1953 — *Markowitz S*, *u Mitarb* Proc Soc exper biol Med 70 (1949) S 305 — *Martini G A* Z klin Med 153 (1955) S 482 Dtsch med Wschr 1950 S 1464 — *McMahon H F* *Murphy A S* und *Bates, M J* Amer J Path 23 (1947) S 585 — *M hoff K* Z Inn Med 2 (1947) S 430 — *Meulengracht E* Klin Wschr 1939 S 11 Bibl Laeg (Dan) 139 (1947) S 50 — *Meythaler F* Klin Wschr 1942 S 651 u 7[illegible] *Michel H* Ärztl Forschg 2 (1948) S 3 Klin Wschr 1949 S 31 — *Micheli* Har [illegible] (Pavia) 12 (1931) S 101 — *Milian Keller* Rev franç Dermat 1 1925) 4 [illegible] 5 (1929) — *Minkowski* Verhdln Dtsch Ges Inn Med 1900 S 316 — *Moersch H J* J amer med Assoc 135 (1947) S 754 — *Moon V H* Klin Wschr 1934 S 1459 u 1521 — *Morrison L M* Ann Int Med 24 (1946) S 465 J amer med Assoc 134 (1947) S 673 — *Moyson F R* Acta Gastraenterol Belg 13 (1950) S 1023 *Muller Th* Schweiz med Wschr 1947 S 796 — *Muller W* Dtsch med Wschr 1950 S 908 1953 S 1325 1954 S 685 Dtsch Arch klin Med 199 (1952) S 423 *Muller Hepburn F* Medizinische 1953 S 1336

*Naegeli O* Verhdlgn Dtsch Ges Inn Med 40 (1925 S 511 Differentialdiagnose d Inn Med 3 Aufl *Thieme Stuttgart* 1938 *Nakamura T* Okayama Igakkai Zasshi (Jap) 48 (1936) S 1114 — *Neefe J P* Med Clin N Amer 31 (1946) S 1407 — *Neefe J R u Mitarb* Amer J Publ Health 37 (1947) S 365 — *Neefe J R u Mitarb* J Clin Invest 26 (1947) S 329 — *Nissen K* Med Mschr 3 (1949) S 81 Z Ärztl Fortbldg 44 (1950) S 60 — *Noelle R* Dtsch med Wschr 1953 S 1331 — *Nonnenbruch W* Verhdlgn Dtsch Ges Inn Med 51 (1939) S 371 Z Arztl Fortbldg 1943 Dtsch med Wschr 1948 S 40

*Oettel H* Schweiz med Wschr 1948 S 633

*Patek jr A J* Proc Soc exper biol Med 37 (1937) S 329 Bull N Y Acad Me 19 (1943) S 495 — *Pavel J* Les Icteres Masson Paris 1943 Presse Med 1935 S 156 — *Peters G* und *Harmanci N A* Dtsch med Wschr 1950 S 252 — *Popper H* u *Mitarb* J Labor clin Med 35 (1950) S 391 — *Post J* und *Patek jr A J* Arc Int Med 69 (1952) S 67

*Quick A J* Arch Int Med 57 (1936) S 544

*Raabe S* Arch clin Chir 267 (1951) S 195 — *Rally F R u Mitarb* Medecine 28 (1949) S 309 — *Ratnoff O D* Bull Hopkins Hosp 84 (1949) S 108 — *Ratnoff O D* und *Mirsick G S* Bull Hopkins Hosp 85 (1949) S 301 — *Ratnoff O D*, und *Patek A J* Medecine 21 (1942) S 207 — *Rausch* und *Lunenborg* Verhdlg Nordwestdtsch Ges Inn Med Hamburg Febr 1953 — *Readinger H M u Mitarb* Amer J Med. 8 (1950) S 611 — *von Recklinghausen* Versammlung Naturforsch Heidelberg 1889 — *Revers G* Folgekrankheiten d Epid Gelbsucht Enke Stuttgart 1948 — *Ricketts W E u Mitarb* J Labor clin Med 35 (1950) S 403 Gastroenterol 13 (1949) S 205 15 (1950) S 245 16 (1950) S 404 — *Rienhoff jr W* Bull John Hopkins Hosp 88 (1951) S 368 — *Rilliet B* und *Keil Ch* Helvet med Acta 17 (1950) S 532 — *Rienmuller J* Arch Inn Med 1 (1950) S 446 — *Rimmermann A B u Mitarb* Amer J Digest Dis 11 (1944) S 401 — *Rissel E* Verhdlgn Schweiz Ges Inn Med Rev Schweiz med Wschr 1950 S 1039 Helvet med Acta 17 (1950) S 404 — *Ders* Verhdlgn Dtsch Ges Verdgskrhn Bad Kissingen 1950 — *Robbers H* Verhdlgn Dtsch Ges Verdgskrhn 1950 — *Rossle R* Henke Lubarsch Handbuch Spez Path Anat u Histol Bd 5 Teil 1 Springer Berlin 1930 — *Rokitanski* Handbuch Path Anat Bd III 1842 — *Rosenack B D u Mitarb* Rev Gastroenterol 9 (1947) S 695 — *Roth O* Schweiz med Wschr 1949 S 100 — *Royer M* Rev Foie 1950 S 125 — *Rumball I M u Mitarb* Gastroenterol 14 (1950) S 432 — *Rupple, W* und *Pantlen H* Dtsch med J 1954 S 672

*Sacks Workman* und *Jahn J* amer med Assoc 150 (1952) S 1556 — *Saglam T* Schweiz med Wschr 1949 S 497 — *Saint* und *Gardner* Med J Austral 39 (1952) S 305 — *Sarles H* Sem Hop Paris 27 (1951) S 689 — *Selberg W* Verhdlgn Dtsch Ges Verdgskrhn 1953 Bad Cannstatt — *Shaffer J M u Mitarb* Amer J med Sci 220 (1950) S 1 — *Sherlock Sh* Lancet 1948 S 817 Bull N Y Acad Med 24 (1948) S 201 — *Sherlock Sh* und *Walse V* Clin Sci 6 (1946) S 113 — *Siede W* Die Hepatitis epidemica Joh Ambrosius Barth Leipzig 1951 — *Siede W* und *Luz K* Klin Wschr 1943 S 70 — *Siede W* und *Meding G* Klin Wschr 1941 S 1065 — *Siegmund H* Munch med Wschr 1942 S 463 Klin Wschr 1947 S 833 Therap e kongreß Karlsruhe 1949 Verhdlgn Dtsch Ges Verdgskrhn 15 (1950) S 3 — *Simmer H* Dtsch med Wschr 1956 im Druck — *Snavely J R* Amer J med Sci 219 (1950) S 89 — *Sotgiu G Cacciari C* und *Frasinetti A* Presse Med 1952 S 1295 Verhdlgn Dtsch Ges Inn. Med 1954 S 649 — *Spatt S D* und *Rosenblatt P* Ann Int Med. 31 (1949) S 479 — *Spielmeyer* Z Neur 57 (1920) S 312 — *Scharpff W* Dtsch med Wschr 1954 S 238 — *Schmengler F E* Arch Inn Med 1 (1949) S 151 — *Schmidt E A* Dtsch Arch klin Med 200 (1952) S 38 — *Schneiderbaur A* Wien klin Wschr 1950 S 132 1951 S 192 — *Schwieter F* Wien med Wschr 1949 S 295 — *Schwiegk H* Arch exper Path u Pharmak 168 (1932) S 693 — *Schwieter C H* Verhdlgn Dtsch Ges Inn Med Wiesbaden 1953 — *Staub H* Verhdlgn Schweiz Ges Inn Med 1950 Schweiz med Wschr 1950 S 1040 Helvet med Acta 17 (1950) S 376 — *Steigman Fr* J amer med Assoc 137 (1948) S 239 — *Stich W* Klin Wschr 1948 S 365 Med Klin 1954 S 1127 — *Stokes W* Amer J med Sci 225 (1953) S 349 — *Stokes J Bandard M C Neefe J R Gellis S S.*, und *Wade G R* J amer med Assoc 138 (1948) S 336 — *Stockinger W* Dtsch med Wschr 1947 S 476 — *Stockmann H* Dtsch med Wschr 1952 S 980 — *Stormer A* Dtsch Gesdhwes 1946 S 761 Med Klin 1946 S 305 — *Strehler E* Klin Wschr 1948 S 469 Dtsch Arch klin Med 193 (1948) S 742 — *Stroebe F* Z klin Med 145 (1949) S 287 1932 S 119 — *Stumpf H H* und *Willms S L* Arch Int Med 91 (1953) S 304

*Thaler H* Wien klin Wschr 1949 S 953 — *Thannhauser S J* New England J Med. 237 (1947) S 515 u 546 Arztl Forschg 2 (1948) S 295 — *Thorek P* J amer med Assoc 141 (1949) S 767 — *Thorn G W Armstrong S H.*, und *Davenport V W*

J clin Invest 25 (1946) S 304 — *Tillgren J* Verhdlgn D [illegible] Ges Inn Med 40 (1928) S 391 — *Troissier* Bull Soc Anat Paris 14 (18?1) S [illegible]

*Veiel E* Fortschr Rontgenstr 57 (1938) S 366 — *Villaret M* und *Justin Besançon L* Les Cirrhoses du Foie Patholog e du Fo e Nouveaux tra t s de medic ne Bd 16 Paris 1928 — *Voegt H* Munch med Wschr 194? S ?6 Kl [illegible] Wschr 1943 S 318 Verhdlgn Dtsch Ges Inn Med. 1943 Verhdlgn Dt [illegible] Verd krhn 15 (1950) S 159 — *Voegtlin W L u Mitarb* Gastroenterol 1? (194 [illegible] S 181 — *Vo t K* Klin Wschr 1948 S 176 — *Voßschulte K* Ther Gegenw [illegible] S 1?7

*Wade J u Mitarb* J Labor clin Med 33 (194? S 11 [illegible] — *Wal P V* und *Arora* Arch Path 47 (1949) S 119 — *Waldenstrom J* [illegible] n Dts [illegible] Ges Verd skrhn 15 (1950) S 113 — *Walther H F* Krebsmetastasen [illegible] 1948 — *Wal L* und *Rassbach K* Medizinische 1953 S 16 — *Wat* [illegible] *Mat s P* und *Toniller J* Presse Med 1949 S 996 — *Watson C J* [illegible] Med 59 (193?) S 206 Bull N Y Acad Med 26 (1950) S 103 — *Watso C* [illegible] *Amer J cl* Path 17 (1947) S 108 — *Watson C J* und *Hoffbauer* [illegible] (1946) S 195 — *Watson C J* *Hoffbauer F W* und *Hoi a* [illegible] Asso amer Phys 59 (1946) S 166 — *Wauer* Dtsch Gesdh ws 19 [illegible] *C Dtsch* med Wschr 1950 S 1568 — *Weld K J* New En [illegible] 194 [illegible] — *Weller E* Dtsch med Wschr 1950 S 9?1 1951 [illegible] *H* Munch med Wschr 1954 S 1369 — *Werthemann A* S h [illegible] Bak 1947) S ?76 — *Whitesell jr F B* und *Snell A M* J a er [illegible] 94 S 1071 — *Wilson C* Brit med J 1945 S 399 — *Winte* [illegible] An [illegible] 1947) S 480 — *Wolf M* Verhdlgn Dtsch Ges Ir Me [illegible] 19 [illegible] Dtsch med Wschr 1951 S 789 — *Wuhrman F* [illegible] 715 — *Wuhrmann F* und *Wunderly* Die Bluteiweißk [illegible] Basel 1947 — *D es* J Labor clin Med 34 1949) [illegible]

*Zoller F* Inaug Diss Wurzburg 1953 — *Zolli* [illegible] Klin Wschr 1950 S 62 — *Zollinger R u Mitarb* [illegible] 1939) S 486 — *Zur G* Z Inn Med 4 (1949) S 201

# Sachregister

## Säuglings-Enteritis

*Herausgeber Prof Dr A ADAM Erlangen*

Unter Mitarbeit zahlreicher namhafter Spezialisten
1956 XII 534 Seiten 43 Abbildungen Gr 8° Ganzleinen DM 60 —

## Lehrbuch der Verdauungskrankheiten

Von Prof Dr N HENNING Erlangen

Unter röntgenologischer Mitarbeit von Doz Dr W Baumann Bethel Bielefeld
2 verbesserte Auflage 1956 XVI 562 Seiten 335 zum Teil mehrfarbige
*Abbildungen Gr 8 Ganzleinen DM 77 —*

## Praktische Gastroenterologie

Von Dr E HAFTER Zürich

Mit Beiträgen von Priv Doz Dr H W Hotz Luzern
und Priv Doz Dr F Deucher Zürich

1956 VIII 380 Seiten 148 Abbildungen in 258 Einzeldarstellungen Gr 8°
Ganzleinen DM 48 —

## Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie

Von Prof Dr H KALK Kassel und Dr med habil W BRÜHL Arolsen
unter Mitwirkung von Dr W Burgmann Bad Godesberg

1951 VIII 159 Seiten 82 zum Teil mehrfarbige Abbildungen Gr -8°
Ganzleinen DM 27 —

## Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten

2 Auflage völlig neu bearbeitet von zahlreichen namhaften Spezialisten
Herausgegeben von Priv Doz Dr N ZÖLLNER München

Mit einem Geleitwort von Prof Dr S J Thannhauser Boston (USA)
1957 Ca 800 Seiten ca 250 Abbildungen ca 150 Tabellen Lex -8
Ganzleinen ca DM 90 —
(Erscheint Anfang 1957)

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

## Die Zuckerkrankheit

*Leitfaden für Studierende und Ärzte*

Von Prof. Dr. F. BERTRAM, Hamburg

4. vollkommen umgestaltete Auflage 1953. 175 Seiten, 25 Abbildungen und 9 Tabellen. Gr. 8°, *Ganzleinen DM 19.80*

## Angiopathia diabetica

**Konservative Behandlung des Zuckerbrandes**

Von Prof. Dr. M. BÜRGER, Leipzig

1954. VIII, 190 Seiten, 81 teils *mehrfarbige Abbildungen. Lex. 8°*
Ganzleinen DM 69.—

## Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes

Von Prof. Dr. H. STAUB, Basel

*1956.* VIII, *48 Seiten, 19* Abbildungen. *Gr.* 8°. Kartoniert DM 9.60

## Das Inselsystem des Pankreas

**Entwicklung, Histobiologie und Pathophysiologie**

*Mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus*

Von Prof. Dr. H. FERNER, Hamburg

1952. XII, 186 Seiten, 54 Abbildungen. Gr. 8°. *Ganzleinen DM 29.70*

## Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlagen der Ikterusforschung

Von Prof. Dr. Tr. BAUMGARTEL, München

1950. XII, 271 *Seiten*, 2 Abbildungen. Gr. 8°. Ganzleinen DM 27.—

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART